



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Giurisprudenza

**Usi *off-label* di farmaci nell'UE: il ruolo
della responsabilità civile tra mercato e
regolazione**

Candidato: Andrea Parziale

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa F. Giardina

Correlatore: Chiar.mo Prof. S. Pardini

A.A. 2014/2015

Indice analitico

Introduzione.....	4
1. La regolazione degli usi <i>off-label</i> a livello sovranazionale: diritto internazionale e dell'Unione europea.....	15
I. <i>Introduzione</i>	15
II. <i>Livello internazionale</i>	15
A. Panoramica generale.....	15
B. Le (limitate) funzioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.....	16
C. L'Organizzazione Mondiale dei Medici e la Dichiarazione di Helsinki.....	18
III. <i>Il livello UE</i>	21
A. Panoramica generale.....	21
B. La fase pre-marketing tra modello duale e centralizzato.....	23
C. La fase post-marketing: gli obblighi di farmacovigilanza.....	29
D. Il ruolo delle informazioni.....	31
E. Le nuove politiche EMA sull'accesso ai dati.....	35
F. La disciplina UE degli usi off-label.....	36
IV. <i>Conclusioni</i>	40
2. La regolazione nazionale degli usi <i>off-label</i> : Italia, Germania e Regno Unito.....	42
I. <i>Introduzione</i>	42
II. <i>Italia</i>	43
A. Autorizzazione e farmacovigilanza.....	43
B. Fissazione dei prezzi e rimborso.....	47
C. La pubblicità tra promozione e informazione.....	49
D. Disciplina degli usi off-label (e meccanismi di rimborso).....	50
III. <i>Germania</i>	57
A. Autorizzazione e farmacovigilanza.....	57
B. Fissazione dei prezzi e rimborso.....	58
C. La pubblicità tra promozione e informazione.....	59
D. Disciplina degli usi off-label (e meccanismi di rimborso).....	60
IV. <i>Regno Unito</i>	62
A. Autorizzazione e farmacovigilanza.....	62
B. Fissazione dei prezzi e rimborso.....	64
C. La pubblicità tra promozione e informazione.....	65
D. Disciplina degli usi off-label (e meccanismi di rimborso).....	66
V. <i>Conclusioni</i>	67
3. Le zone grigie della regolazione degli usi <i>off-label</i>	69
I. <i>Introduzione</i>	69
II. <i>Imprese farmaceutiche</i>	70
A. Panoramica generale.....	70
B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti.....	71
C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica.....	75
D. Imprese farmaceutiche e pazienti.....	77

III. <i>Medici prescriventi</i>	79
IV. <i>Conclusioni</i>	81
 4. Il ruolo della responsabilità civile: il sistema italiano....	83
I. <i>Introduzione</i>	83
II. <i>Le imprese farmaceutiche</i>	83
A. Panoramica generale.....	83
B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti.....	84
C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica.....	97
D. Imprese farmaceutiche e pazienti.....	100
III. <i>Medici prescriventi</i>	110
IV. <i>Conclusioni</i>	117
 5. Il ruolo della responsabilità civile: il sistema tedesco...119	
I. <i>Introduzione</i>	119
II. <i>Le imprese farmaceutiche</i>	119
A. Panoramica generale.....	119
B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti.....	120
C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica.....	124
D. Imprese farmaceutiche e pazienti.....	126
III. <i>Medici prescriventi</i>	127
IV. <i>Conclusioni</i>	130
 6. Il ruolo della responsabilità civile: il sistema inglese...132	
I. <i>Introduzione</i>	132
II. <i>Le imprese farmaceutiche</i>	134
A. Panoramica generale.....	134
B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti.....	135
C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica.....	138
D. Imprese farmaceutiche e pazienti.....	142
III. <i>Medici prescriventi</i>	145
IV. <i>Conclusioni</i>	148
 Conclusioni.....	151
A. Panoramica generale.....	151
B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti.....	152
C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica.....	153
D. Imprese farmaceutiche e pazienti.....	154
E. Medici prescriventi e pazienti.....	155
F. Riflessioni finali e prospettive.....	158
 Bibliografia essenziale.....	161

Introduzione

Il mercato farmaceutico ha attraversato negli ultimi anni una serie di trasformazioni tanto significative quanto, almeno in parte, contraddittorie.¹ Da un lato, una tendenza sempre più accentuata alla specializzazione e alla sofisticazione scientifica, favorita anche dal massiccio ricorso alle tecnologie genetiche e *biotech*, ha portato ad una lievitazione del volume degli investimenti in ricerca e sviluppo (*R&D*).² D'altro canto, la crescita della pressione concorrenziale nel settore, acuita dalla scadenza relativamente ravvicinata di importanti brevetti e diritti di privativa su farmaci cosiddetti *blockbuster* (*patent cliff*)³ e dal proliferare di *mee-too drug*,⁴ spinge verso una riduzione pressoché generalizzata dei prezzi dei prodotti e la connessa compressione dei margini di ritorno sugli investimenti iniziali.⁵ Le sfide che, così, si aprono sul mercato dei prodotti medici e in particolare dei farmaci vanno poi ad intrecciarsi strettamente con le profonde innovazioni che si registrano sul terreno della regolazione giuridica del mercato farmaceutico

¹ «Increasing price and cost pressure, regulatory changes and expiring patents are leading to shrinking margins in the pharmaceutical industry. Almost three in four companies believe their industry is in a strategic crisis» (P. BIECHLER-M. HOSSEINI-H. NYCTELIUS, *Pharma's fight for profitability*, RolandBerger, Monaco 2013, p. 2).

² «The cost of R&D for a successful new medicine has been an important policy issue at least since the 1960s. Cost estimates matter not just because of intellectual curiosity or for industry understanding of its performance, but because they are a key aspect of the international debate about the reasonableness of pharmaceutical prices and the magnitude of the long-term investments involved» (J. MESTRE FERRANDIZ-J. SUSSEX-A. TOWSE, *The R&D Cost of a New Medicine*, Office of Health Economics, Londra 2012, p. 4).

³ «Beginning in 2010, the pharmaceutical industry has faced a historical high wave in drug patent expiration. This phenomenon is widely known as the "patent cliff"» (T. FRIEDLI-P. BASU-D. BELLM-J. WERANI, *Leading Pharmaceutical Operational Excellence: Outstanding Practices and Cases*, Springer-Verlag, Berlino-Heidelberg 2013, p. 81).

⁴ «The increased use of generic drugs was facilitated by the U.S. Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 (also known as the Hatch-Waxman Act) which exempted generic manufacturers from costly clinical trials. However, some branded manufacturers responded by launching "me-too" drugs, meaning patented drugs that require clinical testing for regulatory approval, but are little differentiated from drugs already on the market» (P. ARCIDIACONO-P.B. ELLICKSON-P. LANDRY-D.B. RIDLEY, *Pharmaceutical Followers*, The Bradley Policy Research Center Financial Research and Policy, Working Paper No. FR 13-20, p. 1).

⁵ V. nota n. 1.

con lo spostamento, gravido di conseguenze, del baricentro del sistema dal livello nazionale a quello sovranazionale⁶ e dalla sfera pubblica verso il terreno dell'autoregolazione privata.⁷ Non si deve dimenticare, infatti, che quello dei prodotti farmaceutici è forse in assoluto uno dei mercati più regolamentati e normati, sia in profondità sia in estensione, dalle fasi di controllo pre-commercializzazione alla sorveglianza post-marketing.⁸

Il contesto di mercato e normativo di riferimento è, dunque, estremamente complesso e soggetto a cambiamenti drammatici quanto repentini. L'esperienza mostra che gli agenti economici interessati, tipicamente grandi imprese operanti sul mercato globale, tendono a manipolare i poteri discrezionali previsti dalle regolazioni, allo scopo di volgere a proprio vantaggio le difficoltà che stanno emergendo sul mercato di riferimento, a danno di altri soggetti rilevanti che operano nel settore, dalle autorità pubbliche di regolazione ai professionisti sanitari, dai pazienti-consumatori ai concorrenti. Ciò è particolarmente vero nell'ambito degli usi non autorizzati, e tuttavia legittimi, di farmaci.⁹ È questo essenzialmente il caso degli usi cosiddetti *off-label* (fuori etichetta o registrazione) di medicinali, cioè, sia detto in via di prima approssimazione, degli usi di prodotti farmaceutici diversi da quelli autorizzati, ma che di regola il medico può prescrivere, sotto sua diretta responsabilità, in presenza di sufficienti riscontri in tal senso nella

⁶ F. CAFAGGI-H. MUIR WATT, *The Regulatory Function of European Private Law*, Edward Elgar Publishing, Cheltenham-Northampton 2009; A. FOLLESDALL *et alii*, *Multilevel Regulation and the EU*, BRILL, Leida 2008.

⁷ H. SCHEPEL, *The constitution of private governance: product standards in the regulation of integrating markets*, EUI, Firenze 2003.

⁸ Per una panoramica della materia nel diritto UE v. C. HODGES, *European Regulation of Consumer Safety*, Oxford University Press, Oxford 2005, pp. 38 ss.

⁹ All'interno di questa categoria descrittiva è ricompreso, oltre all'uso *off-label* di farmaci già autorizzati per determinati scopi, anche il cosiddetto uso compassionevole (*compassionate use*, *expanded access*), cioè il caso in cui un medicinale non sia stato autorizzato in assoluto all'immissione in commercio, e nondimeno possa rivelarsi utile per trattare una malattia grave in assenza di valide alternative o di *clinical trial* pre-autorizzazione. Nel diritto UE la normativa di riferimento in materia è recata dal Regolamento (EC) n. 726/2004. Ad ogni modo, il presente lavoro si concentrerà, come specificato poco più avanti nel testo, esclusivamente sul versante degli usi *off-label* nel mercato farmaceutico UE, rispetto ai quali è già emersa una casistica, sia pure embrionale, di interesse rispetto al problema giuridico descritto *supra* ed esemplificato poco più avanti (v. in particolare il caso *Avastin-Lucentis*, nota n. 16).

letteratura scientifica.¹⁰ Alcuni esempi possono essere utili per intuire i termini della questione.

Negli Stati Uniti, uno dei maggiori mercati farmaceutici del mondo e con vasti usi fuori registrazione di medicinali, è prevista, come nell'Unione Europea, una normativa specificamente volta ad incentivare le imprese farmaceutiche a sviluppare cosiddetti farmaci orfani (*orphan drugs*), vale a dire medicinali destinati al trattamento di malattie rare. Dal momento che il ridotto numero di pazienti non consentirebbe nemmeno di coprire i costi di produzione se non applicando prezzi di vendita esorbitanti, la normativa in esame consente agli sviluppatori di farmaci orfani di usufruire di tutta una serie di vantaggi fiscali e normativi. Condizione essenziale per l'accesso a tali benefici è che il farmaco di cui si richiede l'immissione in commercio sia volto al trattamento di una malattia "rara", tale cioè da interessare una percentuale estremamente ridotta della popolazione.¹¹ Ebbene, talune imprese farmaceutiche hanno proceduto, attraverso il ricorso a tecniche di farmacogenetica, a selezionare ristretti gruppi di pazienti: l'autorizzazione all'immissione in commercio del relativo medicinale viene quindi richiesta limitatamente agli stessi, così da ottenere la qualifica e gli incentivi legislativamente previsti, salvo poi commercializzare il prodotto ben oltre la ristretta classe di pazienti affetti dalla malattia "rara" a mezzo di usi *off-label* (ma perfettamente sicuri e legittimi) del medesimo farmaco.¹² Il fenomeno,

¹⁰ V., in generale, J.T. O'DONNELL, *Drug Injury: Liability, Analysis and Prevention*, Lawyers & Judges Publishing Company Inc., Tucson (AZ) 2005, pp. 863 ss.: «"Off-label use" refers to the practice of prescribing a manufactured drug for purposes other than those indicated on the product's federally mandated labeling».

¹¹ Negli Usa la disciplina di riferimento è articolata nell'*Orphan Drug Act* (1983) e successive modifiche. In particolare, secondo un emendamento del 1984, un farmaco può ottenere lo status e i benefici di *orphan drug* se è destinato a curare meno di duecentomila pazienti negli USA, o se non sarà "profittevole" prima di sette anni dall'approvazione da parte dell'FDA. Nell'UE la disciplina in materia, ampiamente tributaria della soluzione statunitense anche a livello di fattispecie, è imperniata essenzialmente sul regolamento 141/2000/CE (ma riforme procedurali e sostanziali sono state apportate dai successivi regolamenti 847/2000/CE, 726/2004/CE, 507/2006/CE, 1901/2006/CE, 2049/2005/CE). In particolare l'accesso ai vantaggi previsti è condizionato, alternativamente, al fatto che il prodotto medicinale per cui si richiede l'autorizzazione sia volto a trattare una patologia che colpisca non più di 5 persone su diecimila nell'UE, oppure al fatto che la commercializzazione del farmaco non genererà ritorni tali da giustificare investimenti nel suo sviluppo e nella sua produzione.

¹² «A single drug can receive multiple orphan designations if it targets multiple distinct niche markets [...] In particular, '[d]rug developers could genetically subdivide diseases that affect a large portion of the population into groups small

noto come *disease stratification* (o con la definizione più pittoresca di *high-tech salami slicing*), è particolarmente diffuso nel settore oncologico, dove la grande maggioranza dei farmaci, pur autorizzata per malattie rare, trova tuttavia amplissima diffusione commerciale grazie agli usi fuori etichetta.¹³ Ciò è un perfetto esempio di come le compagnie farmaceutiche, pur nel rispetto formale dei poteri discrezionali loro attribuiti nelle “zone grigie” di regolazione dei farmaci, possano manipolarle a proprio vantaggio. In questo caso ad essere strumentalizzate sono le norme in materia di richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco e di suo uso *off-label*; non solo ottenendo gli incentivi legati alla commercializzazione degli *orphan drug*, ma spuntando anche prezzi di vendita per definizione più alti di quelli dei medicinali “normali”, che vengono scaricati a loro volta o sui servizi sanitari nazionali o direttamente sui pazienti a seconda del regime di rimborso applicabile.¹⁴

enough to qualify for orphan drug status’» (S.G. GIBSON-T. LEMMENS, *Niche markets and evidence assessment in transition: a critical review of proposed drug reforms*, in *Medical Law Review*, vol. 22, n. 2, p. 206). Le compagnie farmaceutiche, inoltre, sono incentivate a creare artificialmente dei mercati di nicchia per mettersi al riparo dalla concorrenza di *me-too drug* e genericisti (S.G. GIBSON-T. LEMMENS, *Niche markets and evidence assessment in transition*, cit., p. 202). Per esempio, sia negli USA sia nell’UE Novartis ha ottenuto per il medicinale farmacogenetico *Glivec* ben sette diverse denominazioni *orphan drug* (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>; ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/xalforphreg.htm).

¹³ Attraverso l’uso *off-label*, in effetti, numerosi farmaci orfani “farmacogenetici” sono diventati dei veri e propri *blockbuster*, come *Epogen*, *Lidoderm*, *Provigil*, *Sensipar*, oltre al già citato *Glivec*. In particolare il primo prodotto, ottenuta la designazione *orphan* negli anni Ottanta negli USA per la cura di particolarissime forme di anemia associate a malattie renali terminali, è stato poi ampiamente prescritto dai medici per la cura di qualsiasi forma di anemia, a prescindere dalla particolare eziologia citata nell’etichetta, contribuendo per circa un miliardo di dollari USA ogni anno al fatturato della casa produttrice (G.A. PULSINELLI, *The Orphan Drug Act: What’s Right With It*, in 15 *Santa Clara Computer & High Tech. L.J.*, 1999, pp. 332-36). Anche gli altri prodotti sono prescritti diffusamente in USA e UE per trattamenti non registrati (A.S. KESSELHEIM *et alii*, *The Prevalence and Cost of Unapproved Uses of Top-Selling Orphan Drugs*, in *PLoS One* [internet], 21 febbraio 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0031894). Per quanto riguarda, nello specifico, la situazione del mercato europeo, i casi di *Genzyme* e *Cerezyme*, farmaci “orfani” da fatturati miliardari, sono discussi criticamente in A. FAEH, *A Just Distribution of Health Care in the Case of Orphan Medicinal Products*, in *European J. Of Social Security*, 2012, p. 21.

¹⁴ «In general, the monopolistic power granted to orphan drugs results in high prices [...] Manufacturers have an incentive to game the system by artificially creating monopolistic market conditions [...] Several European countries have put in place government intervention in rare disease and orphan drug markets with a view to keep down prices, restrict public reimbursement and promote a cost-effective use of

Se gli USA svolgono, da questo punto di vista, un ruolo d'avanguardia, il mercato farmaceutico UE, sul quale intendiamo concentrarci,¹⁵ non si è di certo mostrato da meno. Il problema della strumentalizzazione dei poteri discrezionali della regolazione si è imposto all'attenzione degli operatori pratici e degli studiosi specialmente a partire dal noto caso *Avastin-Lucentis*.¹⁶ In quell'occasione, l'Autorità nazionale italiana per la tutela della concorrenza (AGCM) ha rilevato nel febbraio 2014 che le compagnie farmaceutiche Roche e Novartis hanno per lungo tempo concertato, nel settore oftalmico, una differenziazione artificiosa dei farmaci che danno il nome al caso, promuovendo con vari espedienti una percezione di insicurezza dell'uso *off-label* infra-vitreale del primo medicinale a difesa delle quote di mercato detenute dall'uso *on-label* del secondo, ben più caro.¹⁷ Senza anticipare ciò che sarà sviluppato compiutamente nel prosieguo, basti dire, in questa sede, che la complessa vicenda sopra richiamata, al crocevia tra i poteri discrezionali delle case farmaceutiche in sede di autorizzazione all'immissione in commercio e di adempimento degli obblighi di farmaco vigilanza, l'obiettivo dei servizi sanitari di contenere i costi dei medicinali rimborsabili e problemi di responsabilità professionale del medico curante, mostra in particolare come l'accesso e la gestione delle informazioni sulla

orphan drugs» (S. SIMOENS, *Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency*, in *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:42. doi: 10.1186/1750-1172-6-42).

¹⁵ V. nota n. 9.

¹⁶ AGCM, dec. 6 febbraio 2013, n. 24207.

¹⁷ «Off-label use of Avastin, the first therapy that proved to be able to cure an illness (namely, AMD) that the World Health Organization (WHO) indicates as one of the primary causes of blindness worldwide, continued after the launch of Lucentis, with a striking cost-difference between the two treatments: while an eye-injection of Avastin cost roughly \$50, the same treatment with Lucentis was priced \$2,000 by Genentech, that is to say 40 times more [...] The ICA also tried to quantify the economic harm provoked to the NHS by the illicit agreement, estimating that during 2012 the shift that occurred within public hospitals from the ophthalmic off-label uses of Avastin to the registered products (that is to say Lucentis, plus some fringe consumption of Macugen) had an additional cost of around €45 million. It is noteworthy that such estimate, by referring to the whole year 2012, directly links the harm to the undertaking's conducts only, and does not recognize relevance to the already mentioned total exclusion of Avastin from the availability of the NHS declared by the Italian medicines agency in October 2012» (L. ARNAUDO, *The Strange Case of Dr. Lucentis and Mr. Avastin*, in *European Competition Law Review*, 2014, pp. 347-351).

sicurezza e l'efficacia dei prodotti farmaceutici si prestino quasi naturalmente alle pratiche abusive degli attori economici preminenti nel settore.¹⁸

Questi esempi sono utili per comprendere, almeno in prima approssimazione, cosa sia in gioco laddove si parla, nell'ambito del mercato europeo dei farmaci usati fuori registrazione, di sfruttamento abusivo delle norme della regolazione che prevedono poteri discrezionali. Si tratta, con tutta evidenza, di un problema della massima importanza, alla luce della diffusione del fenomeno, della sua rilevanza economica,¹⁹ degli aspetti *lato sensu* sociali coinvolti,²⁰ nonché delle questioni giuridiche che lo innervano.²¹

L'approccio che legislatore e dottrina hanno generalmente assunto rispetto al problema è volto, di regola, a proporre riforme delle regolazioni esistenti, in modo tale da rendere più difficile per le compagnie farmaceutiche manipolare le regole del "mercato". Ciò è testimoniato pure dalla riforma italiana del regime di rimborso dei farmaci utilizzati fuori registrazione come risposta ai problemi emersi proprio con il caso *Roche-Novartis*.²² Tale approccio, pur di indubbia utilità, non è tuttavia esente da limiti. Come dimostra la stessa esperienza italiana, le riforme della regolazione del mercato, specialmente in un mercato complesso come quello farmaceutico, rischiano di porre più problemi di quelli che si pretenderebbero di risolvere.²³

¹⁸ G. COMANDÉ-L. NOCCO, *Hard cases make bad law. O no? L'antitrust, il caso Avastin-Lucentis ed i farmaci off-label*, in *Riv. it. med. legale*, 2014, pp. 779-791.

¹⁹ «Up to one-fifth of all drugs are prescribed off-label and amongst psychiatric drugs, off-label use rises to 31%» (D.C. RADLEY-S.N. FINKELSTEIN-R.S. STAFFORD, *Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians*, in *Archives of Internal Medicine*, 2006, pp. 1021-1026. doi:10.1001/archinte.166.9.1021).

²⁰ Spaziando dalla tutela del diritto alla salute alla protezione dei consumatori (v., in generale, E. MOSSIALOS *et alii* (a cura di), *Regulating Pharmaceuticals in Europe: Striving for Efficiency, Equity and Quality*, Open University Press, 2004, *passim*).

²¹ C. LENK-G. DUTTGE, *Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective*, in *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2014, vol. 10, pp. 537-546.

²² Il riferimento è alla legge di conversione n. 79/2014, che, al termine di un processo legislativo piuttosto travagliato, «di fatto favorisce l'uso *off-label* dei farmaci perché amplia l'ambito della rimborsabilità da parte del SSN», determinato dalla decisione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) sulla base di un criterio ibrido di fondatezza scientifica (in realtà piuttosto generica) e di economicità-appropriatezza. (G. COMANDÉ-L. NOCCO, *Hard cases make bad law*, cit., pp. 786-788).

²³ «[I]l dettato dell'art. 3 decreto legge n. 36 del 20 marzo 2014 nella sua formulazione originaria (fortunatamente rivista) ed in quella in vigore, nasce indubbiamente come strumento economico di reazione ad usi — quantomeno discutibili — delle regole giuridiche e dei meccanismi di mercato da parte del settore farmaceutico. Tuttavia sulla scia di molti altri interventi normativi primari e secondari (non da ultimo il codice deontologico medico del 2014) la virata verso il

A questo approccio *de iure condendo* il presente lavoro ne sostituisce uno al contempo più innovativo e tradizionale. La nostra ipotesi è, infatti, che la responsabilità civile possa svolgere un ruolo fondamentale nel far sì che gli agenti che operano nel mercato di riferimento (imprese farmaceutiche, medici prescriventi) esercitino i poteri discrezionali loro riconosciuti nel rispetto dei diritti e degli interessi degli altri attori rilevanti nel mercato europeo degli usi *off-label* di farmaci: che possa promuovere, in altri termini, pratiche più corrette tra i soggetti coinvolti, costruendo così un mercato farmaceutico migliore a livello UE, caratterizzato da più elevati livelli di tutela e da maggiore certezza del diritto.

Infatti, è vero che lo sviluppo della regolazione amministrativa del mercato (non solo farmaceutico) si è reso storicamente necessario proprio per superare i limiti del libero mercato e del diritto privato (compresa la responsabilità civile). Questo obiettivo è stato raggiunto, da un lato, cercando di favorire, attraverso la regolazione, la prevenzione *ex ante* dei rischi e dei danni su cui la responsabilità civile interviene tipicamente *ex post*; dall'altro lato, predisponendo un apparato sanzionatorio di stampo pubblicistico (amministrativo e, in misura minore, penale), in cui a rilevare è tendenzialmente la violazione della norma regolatoria, senza che si pongano problemi spesso insormontabili, per esempio, in ordine alla determinazione del danno risarcibile o alla prova del nesso di causa propri della responsabilità civile.²⁴

È altrettanto vero, però, che, laddove la regolazione attribuisca a determinate categorie di soggetti dei poteri discrezionali, essa non ha gli strumenti adatti per contrastarne certi impieghi distorti, del tipo che si è cercato di esemplificare *supra*. In astratto si potrebbe immaginare di integrare la

punto di vista economico ha messo in crisi la tradizionale distinzione tra valutazione scientifica di appropriatezza clinica e la valutazione discrezionale di appropriatezza economica appaiando i due momenti in modo non chiaro e lasciando totalmente inespressa l'esigenza di una valutazione sistemica che contemperi esigenze collettive ed individuali nel quadro complessivo. Il risultato finale può essere un'arma spuntata economicamente verso gli abusi dei grandi attori e l'affievolimento del rigore scientifico nella valutazione terapeutica del professionista con significative ricadute sul piano economico e della responsabilità» (*ibid.*, pp. 790-791).

²⁴ J.M. BLACK, *An Economic Analysis of Regulation: One View of the Cathedral*, in *Oxford J. Law Studies*, 1996, 16, p. 699; S. SHAVELL, *Liability for Harm versus Regulation of Safety*, Harvard Law School, Working Paper n. 1218, ottobre 1983, p. 31.

regolazione stabilendo dei divieti ulteriori, alla luce dell'evoluzione della prassi di mercato. In concreto, tuttavia, un approccio simile risulterebbe del tutto vano e, in fin dei conti, controproducente, contribuendo, con il proliferare incontrollato delle fattispecie, ad alimentare l'incertezza del diritto. Inoltre, in ogni caso, le sanzioni e i rimedi pubblicistici che si accompagnano alla regolazione non sono strutturalmente in grado di assicurare adeguate forme di riparazione a favore dei soggetti danneggiati.²⁵

Ecco, quindi, che la regolazione amministrativa pura, da sola, porta con sé incertezza del diritto e una sostanziale incapacità di proteggere gli interessi degli agenti operanti nel mercato di riferimento. La nostra ipotesi è che, in un apparente paradosso dialettico, la responsabilità civile, anche coordinandosi con altri settori dell'ordinamento, come il diritto della concorrenza e delle pratiche commerciali scorrette, possa contribuire a superare questo duplice limite della regolazione *ex ante* del mercato; quella stessa regolazione sviluppatasi a sua volta - e qui sta il paradosso - proprio per superare i limiti (anche) della responsabilità civile.

È nostra convinzione, in effetti, che nel diritto europeo e negli ordinamenti degli Stati membri (o, per lo meno, in quelli che saranno presi in considerazione nel presente lavoro) la responsabilità civile è strutturalmente idonea, anche nel mercato europeo degli usi *off-label* di medicinali, ad attribuire ai poteri discrezionali delle parti interessate dei connotati di doverosità, in positivo o in negativo. Ciò, a livello pratico-operativo, consente di fornire, rispetto alle pratiche abusive poste in essere dagli operatori rilevanti, degli adeguati strumenti giuridici di reazione (e riparazione) tanto ai pazienti-consumatori quanto alle autorità pubbliche nazionali e sovranazionali interessate (per esempio, i sistemi sanitari nazionali e le agenzie dei farmaci); dall'altro lato, e specularmente, può dare agli agenti operanti nel mercato degli usi fuori registrazione di farmaci dei criteri orientativi utili per esercitare correttamente questi poteri discrezionali, distinguendo con ragionevole certezza cosa è legittimo da cosa non lo è. La responsabilità civile consentirebbe, in quest'ordine di idee, di conseguire un

²⁵ F. CAFAGGI, *A Coordinated Approach to Regulation and Civil Liability in European Law: Rethinking Institutional Complementarities*, EUI Working Paper LAW n. 2005/13, p. 6; G. COMANDÉ, *Risarcimento del danno alla persona e alternative istituzionali. Studio di diritto comparato*, Giappichelli, Torino 1999, p. 369.

livello di tutela dei danneggiati e di certezza giuridica maggiore di quello associato alla mera regolazione amministrativa *ex ante* in sé considerata, contribuendo così, in questo senso, a costruire un mercato migliore.

Per verificare questa tesi la metodologia adottata è basata sull'analisi dei formanti giuridici (legislazione, giurisprudenza e dottrina) e su una prospettiva comparata all'interno dell'ambito UE. Gli ordinamenti nazionali presi in considerazione sono Italia, Germania e Regno Unito, per ragioni che saranno approfondite compiutamente più avanti. In questa sede è sufficiente anticipare che il primo sistema giuridico ha conosciuto negli ultimi anni riforme significative in materia di *off-label*;²⁶ il secondo trova la sua peculiarità nel prevedere un regime speciale di responsabilità oggettiva per i danni cagionati da farmaci;²⁷ l'ordinamento inglese, infine, è storicamente la patria della logica regolatoria in stile EMA (*European Medicines Agency*) per quanto attiene la commercializzazione e la sorveglianza dei medicinali.²⁸

Ai fini del presente lavoro sarà dunque necessario procedere, in primo luogo, ad una ricostruzione della regolazione in materia di usi *off-label* nel mercato farmaceutico europeo, senza trascurare i (pochi) riferimenti presenti a livello internazionale, ma concentrando l'attenzione specialmente sul diritto UE²⁹ (capitolo 1) e sugli ordinamenti nazionali selezionati (capitolo 2), mettendo in luce le interazioni (e le incongruenze) presenti in questo complesso ordinamento giuridico multilivello. L'idea è di stabilire quando, nei diversi ordinamenti esaminati, si può legittimamente parlare di *off-label* e cosa le case produttrici sono effettivamente autorizzate a fare in tale ambito; tenendo conto che, di norma, gli usi *off-label* sono tecnicamente filtrati dal personale sanitario che fa, quindi, da schermo ai produttori dei farmaci. Su queste basi

²⁶ V. note n. 22 e 23.

²⁷ Tale regime di responsabilità oggettiva del produttore è previsto dalla legge 24 agosto 1976 (AMG) e successive modifiche (in particolare la novella del 2002, che ha stabilito una presunzione di causalità e un diritto all'informazione del paziente, tra loro funzionalmente correlati: U. CARNEVALI, *La novella tedesca sulla responsabilità del produttore di farmaci*, in *Resp. civ. prev.*, 2003, pp. 291 ss.).

²⁸ Per cenni storici in tal senso v. L. RÄGO-B. SANTOSO, *Drug Regulation: History, Present and Future*, in C.J. VAN BOXTEL-B. SANTOSO-I.R. EDWARDS (a cura di), *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, IOS, 2008, pp. 65-66.

²⁹ Saranno opportuni, da questo angolo visuale, dei riferimenti paralleli alla normativa statunitense e giapponese, che rappresentano le regolazioni più risalenti nel tempo, con cenni alla disciplina (ancora in evoluzione) della Repubblica Popolare Cinese, che è divenuta negli ultimi decenni uno dei mercati farmaceutici più importanti con estesi usi fuori etichetta.

sarà più agevole, poi, identificare le “zone grigie” della regolazione, ossia quegli ambiti in cui quest’ultima attribuisce agli operatori rilevanti dei poteri discrezionali suscettibili di essere sfruttati in senso “abusivo” (capitolo 3).

In secondo luogo, si tratterà di analizzare i sistemi nazionali prescelti (capitoli 4, 5 e 6), per rinvenire gli strumenti giuridici rilevanti di responsabilità civile e valutare come il loro utilizzo possa incidere sulle zone grigie identificate nel capitolo 3, spaziando dalle norme generali di responsabilità ai regimi “speciali” (r.c. prodotti, responsabilità da attività pericolose, responsabilità da farmaci, responsabilità professionale), con particolare riguardo al ruolo della gestione e dell’accesso alle informazioni rilevanti, ad esempio in relazione ai *clinical trial* e agli adempimenti degli obblighi di farmacovigilanza e di sicurezza dei prodotti.

Pensare al ruolo della responsabilità civile nel promuovere pratiche migliori nelle “zone grigie” della regolazione UE dei farmaci, a sua volta, chiama in causa il più ampio problema del rapporto tra diritto privato e diritti fondamentali (o diritti umani).³⁰ Se, infatti, scopo del presente lavoro è di usare gli strumenti di responsabilità civile per “piegare” la regolazione alla tutela, in definitiva, della persona umana, ciò significa interrogarsi sulla possibilità per il diritto privato, di colmare quel “*social deficit*” che caratterizzerebbe un ordinamento giuridico europeo dominato dall’ideologia del libero mercato con i suoi ideali di autonomia privata ed eguaglianza formale. Ai nostri fini è sufficiente rilevare, da un lato, come la giurisprudenza della Corte di giustizia stia, in taluni settori di particolare rilevanza sociale, procedendo in questa direzione; dall’altro, che l’attribuzione alla Corte dei diritti fondamentali dell’Unione europea (2000) di efficacia giuridicamente vincolante da parte del Trattato di Lisbona (2009) potrà forse agevolare, a livello di diritto positivo, il ricorso a tale *modus operandi*.³¹ L’impostazione in parola, essa non solo è seguita, pur con risultati alterni, dalla Corte di giustizia, ma riceve anche una parziale

³⁰ Il tema, ampiamente indagato nei diversi ordinamenti interni (per una sintesi v. H. COLLINS, *The Constitutionalisation of Private Law: a Path to Social Justice*, in H.-W. MICKLITZ (a cura di), *The Many Faces of Social Justice in Private Law*, Edward Elgar, Cheltenham 2011), ha ricevuto molta meno attenzione sul piano del diritto UE (H.-W. MICKLITZ (a cura di), *Constitutionalization of European Private Law*, Oxford University Press, Oxford 2014, pp. 2 ss.).

³¹ *Ibid.*

legittimazione dal nuovo assetto valoriale introdotto con la Carta di Nizza, dove alle tradizionali libertà mercantili sono assiologicamente equiparati i valori fondamentali della persona.³²

Se l'ipotesi del presente lavoro risulterà verificata, allora i suoi risultati, in definitiva, sarebbero in grado di dare un utile contributo alla promozione di pratiche più corrette tra i soggetti rilevanti, rendendo il mercato UE degli usi fuori registrazioni, così regolato ma vulnerabile alle strategie manipolative degli attori economici prevalenti, più rispettoso dei valori della persona e delle stesse regole del mercato tanto a livello sovranazionale quanto sul piano interno, dal diritto alla salute alla protezione dei consumatori, alla sicurezza dei prodotti offerti sul mercato.³³

³² C. CASTRONOVO-S. MAZZAMUTTO, *Manuale di diritto privato europeo*, Giuffè, Milano 2007, pp. 65-124.

³³ Sul ruolo del diritto privato europeo nella promozione dei diritti fondamentali in generale v. G. COMANDÉ, *The Fifth European Union Freedom. Aggregating Citizenship...around Private Law*, in H.-W. MICKLITZ (a cura di), *Constitutionalization of European Private Law*, cit., pp. 61-101.

1

La regolazione degli usi *off-label* a livello sovranazionale: diritto internazionale e dell'Unione europea

I. Introduzione

Il presente capitolo traccia le linee fondamentali della regolazione degli usi *off-label* a livello sovranazionale.³⁴ Da un lato, gli strumenti di diritto internazionale non contengono riferimenti diretti alla materia, mentre la Dichiarazione di Helsinki della *World Medical Association* (WMA), organizzazione non governativa globale della professione medica, dà delle indicazioni significative sul piano della deontologia professionale: il medico può ricorrere a un uso “nuovo o non provato” di un farmaco, se è convinto che sarà efficace, perseguendo l’obiettivo di fondo della salute del paziente, previo consenso libero e informato di quest’ultimo (§ 37, Dichiarazione di Helsinki; v. *infra*, II, C). D’altro canto, nel diritto UE la disciplina degli usi fuori registrazione si iscrive in una regolazione estesa e dettagliata del mercato farmaceutico. Da questo angolo visuale il paradigma prevalente è quello della promozione della libera circolazione dei beni nel mercato interno, rispetto al quale altri obiettivi perseguiti dal legislatore UE, come la sicurezza del consumatore, la tutela della salute e i profili etici, svolgono un ruolo nel complesso ancillare (III). Le contraddizioni tra questi livelli sono messe in luce in sede di conclusioni (IV).

II. Il livello internazionale

³⁴ La prospettiva privilegiata nel capitolo, in effetti, è quella del nesso tra uso fuori registrazione e regolazione del mercato farmaceutico; viceversa, il nesso tra *off-label* e responsabilità sanitaria sarà più compiutamente affrontato nel capitolo successivo, dedicato alla ricostruzione della disciplina in proposito in Italia, Germania e Regno Unito, dato che la responsabilità professionale del medico (prescrivente) è essenzialmente materia di diritto interno (v. *infra*, cap. 2).

A. Panoramica generale.

Invano si cercherebbe una normativa significativa di diritto internazionale in materia di regolazione comune del mercato dei farmaci, nonostante le dimensioni globali ormai assunte dal fenomeno. All'Organizzazione Mondiale della Sanità, da questo punto di vista, sono attribuite competenze di mero coordinamento se non puramente ausiliarie rispetto ai poteri delle diverse autorità nazionali e regionali.³⁵ Conseguentemente, non esiste neppure una definizione internazionalmente accettata di uso *off-label* di farmaci (v. *infra*, B). L'unico riferimento (indiretto) al fenomeno è presente nel § 37 della formulazione vigente della Dichiarazione di Helsinki, documento di "etica professionale", giuridicamente non vincolante, ma talvolta adottato ai fini più diversi dalle autorità nazionali, rivisto periodicamente dalla *World Medical Association*, organizzazione non governativa che rappresenta circa novanta associazioni nazionali di medici nel mondo (v. *infra*, C).

B. Le (limitate) funzioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Sebbene il diritto alla salute, in sé, trovi ampio riconoscimento nei trattati internazionali tanto globali³⁶ quanto regionali,³⁷ sia pure con un contenuto

³⁵ V. nota n. 7.

³⁶ Art. 25, *Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo* (1948) («Ogni individuo ha il diritto ad un tenore di vita sufficiente a garantire la salute e il benessere proprio e della sua famiglia, con particolare riguardo all'alimentazione, al vestiario, all'abitazione, e alle cure mediche e ai servizi sociali necessari...»); art. 13, *Patto internazionale sui diritti economici, sociali e culturali* (1966) («Gli Stati parti del presente Patto riconoscono il diritto di ogni individuo a godere delle migliori condizioni di salute fisica e mentale che sia in grado di conseguire»); Costituzione dell'Organizzazione mondiale della sanità («La sanità è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, e non consiste solo in un'assenza di malattia o d'infermità»).

³⁷ Art. 11, *Organization of American States American Declaration of the Rights and Duties of Man* (1948) («Every person has the right to the preservation of his health through sanitary and social measures relating to food, clothing, housing and medical care, to the extent permitted by public and community resources»); art. 1, *Constitution of Pan-American Health Organization* (1947) («The fundamental purposes of the Pan American Health Organization (hereinafter called the Organization) shall be to promote and coordinate efforts of the countries of the Western Hemisphere to combat disease, lengthen life, and promote the physical and mental health of the people»).

piuttosto indefinito,³⁸ non si registrano tentativi significativi di promuovere a livello internazionale aspetti di regolazione comune dei farmaci, con l'eccezione delle fonti secondarie del diritto dell'UE (v. *infra*, III). Un ruolo, invero piuttosto limitato, nella regolazione internazionale dei medicinali è svolto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), agenzia specializzata dell'ONU per la salute. Questa, infatti, in primo luogo, fissa norme e standard in materia attraverso propri comitati di esperti sotto forma di linee guida;³⁹ in secondo luogo, verifica le attività regolatorie nazionali fornendo, se del caso, assistenza tecnica e corsi dedicati; in terzo luogo, in casi eccezionali verifica la qualità, sicurezza ed efficacia di medicine o vaccini essenziali di alto valore per la salute pubblica (HIV/AIDS, malaria) distribuiti da donatori internazionali o dall'ONU stessa (pre-qualificazione); in quarto luogo, facilita lo scambio di informazioni attraverso conferenze e pubblicazioni periodiche.⁴⁰ Inoltre, a partire dal 1977 l'OMS stila ogni biennio il *Model List of Essential Medicines* (EM-list), contenente i farmaci che, soddisfacendo bisogni prioritari della popolazione mondiale, ciascun

³⁸ Sul dibattito circa la natura e il contenuto del diritto alla salute nel diritto internazionale (tra “*right to health*”, “*right to health care*” e “*health protection*”), v., *ex multis*, G.P. SMITH, *Human Rights and Bioethics*, in *Vanderbilt Journal of Transnat'l Law*, 2005, pp. 1313-1319; A. HENDRIKS, *The Right To Health In National And International Jurisprudence*, in *European Journal of Health Law*, 1998, pp. 389-408; E.D. KINNEY, *The International Human Right To Health*, in *Indiana Law Review*, 2000, pp. 1457 ss.; P.K. SANDHU, *A Legal Right To Health Care: What Can The United States Learn From Foreign Models Of Health Rights Jurisprudence?*, in *California Law Review*, 2007, pp. 1156 ss.

³⁹ Le linee guida dell'OMS sono preparate attraverso un vasto procedimento consultivo globale che coinvolge Stati membri, autorità nazionali e sovranazionali, nonché l'*Expert Advisory Panel on the International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations* dell'OMS, composto da specialisti dell'industria farmaceutica, delle istituzioni e di organizzazioni non governative (ONG). Le linee guida proposte sono valutate dal *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* ed eventualmente adottate come standard internazionali (OMS, *Handbook for Guideline Development*, seconda ed., 2014, pp. 1-13). Tali documenti rientrano nella definizione comunemente accettata dalla dottrina internazionalistica di *soft law* (v. nota 10). Le linee guida attualmente in vigore nell'ambito della regolazione farmaceutica hanno ad oggetto, *inter alia*, sia la fase di sviluppo del farmaco (*Pharmaceutical development of multisource (generic) finished pharmaceutical products – points to consider*, in Allegato 3, *WHO Technical Report Series* 970, 2012) sia il controllo qualità (OMS, *Basic Tests for Drugs*, 1998, pp. 10-22) sia la distribuzione (*Good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services*, in Allegato 8, *WHO Technical Report Series* 961, 2011).

⁴⁰ L. RÄGO-B. SANTOSO, *Drug Regulation: History, Present and Future*, cit., pp. 74-75.

servizio sanitario nazionale (SSN) dovrebbe fornire ai suoi pazienti.⁴¹ Peraltro, al di là di queste limitate funzioni di mero coordinamento, se non puramente ausiliarie, allo stato attuale non esiste, perlomeno sul versante dell'*hard law*, qualcosa come una regolazione di diritto internazionale dei farmaci, dovendosi pertanto fare riferimento alla discipline presenti nei diversi ordinamenti (v. *infra*, 2) ed eventualmente a livello sovranazionale regionale come in ambito UE (v. *infra*, III).

In particolare, invano si cercherebbe uno strumento di diritto internazionale che regoli espressamente il fenomeno *off-label*. Nonostante la sua diffusione, infatti, non esiste a livello internazionale neppure una definizione comune dell'uso fuori registrazione.

C. L'Organizzazione Mondiale dei Medici e la Dichiarazione di Helsinki.

Un riferimento interessante, nondimeno, è dato dall'Organizzazione Mondiale dei Medici (*World Medical Association*, WMA), fondata a Parigi nel 1947, che, rappresentando circa 90 organizzazioni nazionali di medici, ha l'obiettivo fondamentale di promuovere il più alto livello di etica medica nel mondo.⁴² I risultati dell'attività svolta nel perseguimento dei suoi scopi istituzionali sono sintetizzati nella Dichiarazione di Helsinki che, redatta per la prima volta nel 1964 e successivamente modificata più volte, stabilendo norme deontologiche a vocazione universale in materia di attività clinica e di ricerca. Pur non rappresentando uno strumento giuridico vincolante né rientrando nella comune definizione di *soft law*,⁴³ numerose istituzioni

⁴¹ *Essential Medicines WHO Model List* (Aprile 2013), disponibile a: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML.pdf

⁴² T. RICHARDS, *The World Medical Association: can hope triumph over experience?*, in *BMJ* [internet], 1994; 308:262. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.308.6923.262>

⁴³ Sebbene nelle sue *policies* la WMA voglia le proprie dichiarazioni "universalmente applicabili" (cap. 4.1.2, *Procedures and Operating Policies*), il fatto che la stessa sia un'organizzazione non governativa nega in radice ogni capacità di produrre norme vincolanti per Stati e individui. Ma se i documenti WMA non possono essere, in sé, considerati come *hard law*, pure non sembra legittimo ricondurne il contenuto alla categoria del *soft law*. Parte della dottrina internazionalistica, richiede, infatti, perché possa parlarsi di *soft law*, la compresenza di quattro condizioni fondamentali: (a) le regole di *soft law* devono esprimere aspettative comuni circa la condotta di soggetti di diritto internazionale nelle loro relazioni reciproche; (b) esse devono promanare da soggetti di diritto internazionale; (c) non essendo fonti formali di diritto internazionale, non sono giuridicamente

pubbliche vi fanno volontariamente riferimento ai fini più diversi, talvolta accettando alcune revisioni, rifiutandone altre, come la *Food and Drug Administration* statunitense (FDA) e la Commissione europea.⁴⁴

Con riferimento indiretto alla nostra tematica, per esempio, le innovazioni introdotte con le revisioni del 1996 e del 2000, furono causa di acceso dibattito,⁴⁵ con particolare riguardo al § 29 della Dichiarazione:

«The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists».

Se, infatti, il tenore letterale del paragrafo non lasciava troppi dubbi sul fatto che l'Associazione intendesse subordinare il ricorso al placebo all'assenza di alternative valide, non altrettanto chiare erano le condizioni di ammissibilità di un (in realtà non meglio specificato) "metodo nuovo", genericamente rinviando il paragrafo a un confronto del rapporto costi-benefici ad esso associato con quello proprio dei metodi "correnti". Rispetto a una formulazione così controversa (tanto nelle condizioni quanto nel condizionato) il Consiglio della WMA pubblicò nell'ottobre 2001 una nota di chiarimento del seguente tenore:

«In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new

vincolanti; (d) tuttavia, possono produrre "certi effetti giuridici" (D. THÜRER, *Soft Law*, in R. WOLFRUM (a cura di), *Max Planck Encyclopedia of Public International Law*, Oxford University Press, Oxford 2012, para. 7). Ora, se è vero che i documenti WMA (inclusa la Dichiarazione di Helsinki) non sono fonti del diritto internazionale (c), ma possono produrre effetti giuridici limitati (d), non è necessaria un'analisi troppo dettagliata per concludere che i restanti elementi (a) e (b) non sono integrati (S. VÖNEKY-B. BEYLAGÉ *et alii*, *Ethics and Law - The Ethicalization of Law*, Springer, Heidelberg 2013, pp. 247-249).

⁴⁴ R.V. CARLSON-K.M. BOYD-D.J. WEBB, *The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future*, in *British J. Clin. Pharmacol.*, 2004, pp. 695-713.

⁴⁵ H. WOLINSKY, *The battle of Helsinki: Two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furor over medical research ethics*, in *EMBO reports*, 2006, p. 660. doi: [10.1038/sj.embor.7400743](https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400743)

*prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed».*⁴⁶

La precisazione degli elementi condizionanti si rifletteva certo virtuosamente in una maggiore chiarezza dell'elemento condizionato, ma solo in parte. Il riferimento al "metodo nuovo", infatti, turbava la simmetria tra metodi provati e non provati su cui si regge, in definitiva, la nota del 2001; tanto che, nelle successive revisioni, la nozione, vero e proprio elemento di disturbo, ha finito per non lasciare traccia.⁴⁷ Nella versione vigente della Dichiarazione, infatti, risultato della revisione di Fortaleza del 2013, mentre il fenomeno placebo è regolato dal § 33, il riferimento ai metodi terapeutici-profilattici-diagnostici (ora più brevemente denominati "interventi") non provati è transitato nel § 37:

«In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available».

Il quadro si è evidentemente arricchito. Il medico, infatti, può effettuare un "intervento non provato" al ricorrere congiunto delle seguenti condizioni: l'inefficacia dei metodi provati o di "altri metodi noti"; il giudizio del medico

⁴⁶ H. WOLINSKY, *The battle of Helsinki: Two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics*, cit., p. 661.

⁴⁷ H. WOLINSKY, *op.cit.*, p. 662.

circa l'efficacia di un intervento non provato; il consenso informato del paziente allo stesso; infine, il consiglio di un esperto in proposito. La formulazione del § 37, dunque, astrae completamente dalla regolazione farmaceutica, sfornando di rilevanza il fatto che un farmaco sia impiegato per usi autorizzati o meno. Quel che importa è che l'efficacia dell'uso del farmaco sia provata, mentre gli usi non provati sono relegati al rango di *extrema ratio*. La Dichiarazione non tiene conto della logica regolatoria.

Il fatto che il paragrafo abbia a che fare con il fenomeno *off-label*, tuttavia, è reso chiaro se si coordina la Dichiarazione di Helsinki con la realtà della regolazione del mercato farmaceutico e con la definizione, approssimativa, di uso fuori registrazione fornita in sede di introduzione. Generalmente, come si vedrà più avanti, un farmaco può essere commercializzato solo se ne è in qualche modo provata, tra le altre cose, l'efficacia rispetto a un determinato utilizzo; ma non è altrettanto vero che ogni uso efficace provato del farmaco venga autorizzato. In concreto ne consegue che, per la WMA, il medico può – di base – ricorrere a qualsiasi uso del farmaco, autorizzato o meno, purché ne sia provata l'efficacia. Inoltre, in assenza di valide alternative, può farne un uso non provato, se è convinto che sarà efficace, ma con le cautele sopra descritte (consenso informato, parere dell'esperto). D'altro canto, il medico deve impegnarsi a raccogliere tutte le informazioni rilevanti in ordine alla sicurezza e all'efficacia dell'intervento “non provato”, rendendo i risultati della ricerca pubblicamente accessibili, laddove ciò risulti “appropriato”.

III. Il livello UE

A. Panoramica generale

Nel diritto dell'UE la disciplina degli usi fuori registrazione si inserisce in una regolazione del mercato farmaceutico particolarmente estesa e dettagliata. Si tratta di una di quelle discipline regolatorie che interessano “verticalmente” talune categorie di prodotti ritenuti particolarmente meritevoli di attenzione da parte del legislatore europeo,⁴⁸ che vanno a

⁴⁸ Alcuni esempi di discipline verticali sono, tra le altre, quelle relative ai prodotti cosmetici (direttiva 1976/768/CEE), ai biocidi (direttiva 1998/8/CE), ai dispositivi

specificare quelle regole e principi di regolazione già individuati, in linea di massima, “orizzontalmente” per la generalità dei prodotti.⁴⁹

È stato giustamente rilevato, comunque, come la base giuridica della regolazione farmaceutica nell’UE sia essenzialmente l’attuale art. 114, TFUE, per cui i tentativi di armonizzazione e unificazione normativa sono giustificati dalla volontà di evitare distorsioni o barriere alla libera concorrenza nel mercato interno.⁵⁰ È il mercato, dunque, a rappresentare il discorso dominante nella regolazione UE, mentre altri riferimenti come il rischio (per la sicurezza di pazienti e consumatori), i diritti umani e l’etica, salvo rare eccezioni, hanno un ruolo puramente ancillare, quasi rafforzativo del paradigma mercantile prevalente,⁵¹ pur essendo talvolta sovradimensionati dalla giurisprudenza dell’UE.⁵²

medici (direttiva 1993/42/CEE), ai terminali di radio-telecomunicazione (direttiva 1999/5/CE).

⁴⁹ La disciplina “orizzontale” in materia di sicurezza generale dei prodotti (*General Product Safety*, GPS), originariamente contenuta nella direttiva 1992/59/CEE, è stata ampiamente rivista con la direttiva 2001/95/CE. È in corso di approvazione, peraltro, un nuovo pacchetto sulla sicurezza prodotti a livello UE: COMITATO SU MERCATO INTERNO E SICUREZZA DEI CONSUMATORI (Parlamento europeo), *Report on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on consumer product safety*, 25 ottobre 2013; ID., *Report on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on market surveillance of products*, 22 ottobre 2013.

⁵⁰ «Le disparità fra talune disposizioni nazionali e, in particolare, fra le disposizioni relative ai medicinali, eccettuate le sostanze o composizioni che sono derrate alimentari, alimenti destinati agli animali o prodotti d’igiene hanno per effetto di ostacolare gli scambi dei medicinali nella Comunità, e esse hanno, pertanto, un’incidenza diretta sul funzionamento del mercato interno» (considerando n. 4, direttiva 2001/83/CE). V., più in generale, M.L. FLEAR *et alii* (a cura di), *European Law and New Health Technologies*, Oxford University Press, Oxford 2013, p. 21.

⁵¹ M.L. FLEAR *et alii* (a cura di), *European Law and New Health Technologies*, cit., pp. 41-45. Per es., nella stessa direttiva 2001/83/CE, ai considerando 2-5 emerge come l’attenzione per la salute pubblica passi attraverso l’attuazione del mercato interno: «(2) Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all’uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica. (3) Tuttavia questo scopo deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell’industria farmaceutica e gli scambi dei medicinali nella Comunità. (4) Le disparità fra talune disposizioni nazionali e, in particolare, fra le disposizioni relative ai medicinali [...] hanno [...] un’incidenza diretta sul funzionamento del mercato interno. (5) Occorre, di conseguenza, eliminare questi ostacoli e per conseguire tale obiettivo si rende necessario un ravvicinamento delle suddette disposizioni».

⁵² Torna qui il riferimento al ruolo della giurisprudenza UE, accennato *supra* in introduzione, come fattore di superamento del “*social/political deficit*” della costruzione europea (H.-W. MICKLITZ (a cura di), *Constitutionalization of European Private Law*, cit., pp. 2 ss.) di cui si trova un esempio nel *case law* in materia di *off-label*: v. *infra*, E.

In ogni caso, nella regolazione europea dei farmaci, astraendo da altri aspetti pure importanti,⁵³ a una fase di controllo pre-autorizzazione, tesa alla raccolta delle informazioni sulla sicurezza del prodotto, alla loro valutazione e alla decisione finale in merito alla commercializzazione, segue una fase di sorveglianza post-*marketing*, volta alla ricerca, alla raccolta e alla valutazione delle informazioni con eventuale obbligo di comunicazione alle autorità competenti.⁵⁴

In questo paragrafo si procede, in prima battuta, a delineare la disciplina UE di queste due fasi di quello che potremmo definire il complessivo processo di verifica della sicurezza del farmaco (B e C), con specifico riguardo al ruolo che nel dettaglio svolgono le informazioni (D e E); in seconda battuta, si affronta il tema della regolazione europea degli usi *off-label*, nel quadro del complesso quadro regolatorio ricostruito (F).

B. La fase pre-*marketing* tra modello duale e centralizzato

In netto contrasto rispetto al livello internazionale, il diritto dell'UE presenta, in materia di regolazione del mercato farmaceutico, un grado piuttosto elevato di ampiezza e dettaglio della disciplina, risultato di un processo storico che si è articolato in quattro fasi fondamentali. A rappresentare il denominatore comune di questa complessa evoluzione è il tentativo del legislatore comunitario di bilanciare le esigenze di sicurezza ed efficacia del prodotto farmaceutico, particolarmente sentite dopo lo scandalo

⁵³ Il “ciclo dell’innovazione” nel settore farmaceutico si compone, idealmente, di una serie di fasi successive: dall’ideazione del prodotto agli studi di base, dalla ricerca pre-clinica a quella clinica, dall’autorizzazione alla commercializzazione del prodotto. Su queste fasi intervengono, sovrapponendosi ampiamente, diversi settori di disciplina, riguardanti il finanziamento (decisione 1982/2006/CE; decisione 1350/2007/CE), la protezione della proprietà intellettuale (direttiva 1998/44/CE, regolamento (CEE) 1768/1992), la regolazione dei processi di ricerca (direttive 2001/20/CE, 2004/9/CE, 2004/10/CE, 2005/28/CE) la protezione dei dati (direttiva 1995/46/CE; è in corso di approvazione un regolamento sulla protezione generale dei dati: v. risoluzione del Parlamento europeo del 12 marzo 2014), la regolazione della commercializzazione e della sicurezza prodotti (direttiva 2001/83/CE, regolamento (CE) 726/2004 e rispettive modifiche), la sorveglianza post-autorizzazione (direttiva 2010/84/UE e regolamento (UE) 1235/2010) e i meccanismi di fissazione dei prezzi e rimborso (direttive 1989/195/CEE, 2011/24/UE). Il presente lavoro ha riguardo alle ultime tre fasi citate perché sono quelle che più interessano sotto il profilo della strumentalizzazione della regolazione *off-label*, come mostrato dalla casistica analizzata *infra*.

⁵⁴ V. *infra*, C.

Thalidomide,⁵⁵ che spingono naturalmente verso meccanismi autorizzativi più cauti e decentrati, e l'interesse (dominante)⁵⁶ alla libera circolazione dei beni e servizi nell'ambito del mercato interno, che presuppone, viceversa, lo snellimento e la centralizzazione delle procedure.⁵⁷

Nella prima fase dello sviluppo storico della disciplina (1965-1975) furono approvate le prime norme comunitarie in materia di medicinali, nell'ambito di un tentativo da parte della Commissione di coinvolgere i rappresentanti dei soggetti rilevanti nel mercato farmaceutico (medici, pazienti, produttori) in un'opera di armonizzazione delle diverse legislazioni nazionali vigenti. Il primo segmento della disciplina fu recato dalla direttiva 65/65/CEE, la cui definizione di medicinale (come «ogni sostanza o combinazione di sostanze presentata per curare o prevenire malattie in umani o animale o ogni sostanza o combinazione di sostanze che può essere somministrata a umani o animali in vista di effettuare una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche in esseri umani o animali») andrà a sottendere e caratterizzare tutto lo sviluppo normativo successivo.⁵⁸ Altrettanto importanti erano le regole in materia di sviluppo e produzione del medicinale e le linee guida per la sorveglianza post-autorizzazione della sicurezza del prodotto (farmacovigilanza). Centrale nell'economia della direttiva del 1965 era l'idea che la commercializzazione di un farmaco potesse essere autorizzata solo se la richiesta in tal senso fosse corredata da sufficiente documentazione in ordine alla sua qualità, sicurezza ed efficacia, attestate da esperti accreditati.⁵⁹

In una seconda fase (1975-1985) l'obiettivo fondamentale perseguito dal legislatore europeo fu di facilitare i movimenti infra-comunitari di prodotti

⁵⁵ R. GOLDBERG, *Medicinal Product Liability and Regulation*, Hart Publishing, Oxford-Portland 2013, pp. 4-6.

⁵⁶ V. *supra*, A.

⁵⁷ R.S. TANCER-C. MOSSERI MARLIO, *Evolution of Pharmaceutical Regulations and Their Consequences in the European Union and the United States*, in *Thunderbird International Business Review*, 2002, pp. 263-281.

⁵⁸ Per esempio, v. direttiva 2001/83/EC. La definizione attualmente in vigore è formulate dall'art. 1, direttiva 2004/27/EC: «*Medicinal product: (a) Any substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings; or (b) Any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis*».

⁵⁹ G. PERMANAND, *EU Pharmaceutical Regulation: The Politics of Policy-Making*, Manchester University Press, Manchester 2006, pp. 48-49.

farmaceutici attraverso l'approvazione di due atti normativi distinti ma funzionalmente collegati. Da un lato, la direttiva 75/319/CEE stabilì le regole di armonizzazione dei *clinical trial* necessari per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Dall'altro lato, la direttiva 75/318/CEE creò una procedura di mutuo riconoscimento, in base alla quale un prodotto approvato dall'autorità nazionale di uno Stato membro poteva ottenere dal Comitato per Prodotti Medicinali Proprietari (CPMP) multiple autorizzazioni per altri cinque Stati membri, senza dover essere sottoposto a ulteriori verifiche. Il limite principale di tale soluzione era che le "autorizzazioni" del CPMP, aventi un valore puramente consultivo, erano sistematicamente ignorate dagli Stati membri interessati. Di conseguenza la direttiva 83/570/CEE introdusse una "*multi-state procedure*", in cui il numero minimo di Stati cui l'autorizzazione poteva essere estesa veniva ridotto da cinque a due.⁶⁰

Il vero salto di qualità, peraltro, si ebbe con l'accelerazione del processo di edificazione del mercato interno (1986-1994), che segnò idealmente la terza fase del processo di regolazione del mercato farmaceutico europeo. Nell'ottica di una generale liberalizzazione dei movimenti di beni, servizi e capitali disegnata dall'Atto Unico Europeo (1986), pur con importanti eccezioni concernenti materie sensibili come sicurezza nazionale e salute pubblica, la direttiva 87/22/CEE introdusse una prima forma di procedura centralizzata valevole solo per farmaci biotecnologici e altri medicinali tecnologicamente innovativi. In base a tale procedura, successivamente rivista dal regolamento 2309/93/CEE, i produttori erano tenuti a inviare la richiesta di autorizzazione al CPMP e allo Stato membro interessato, dopodiché questi ultimi si sarebbero attivati per facilitare le discussioni tra la impresa richiedente e le altre autorità nazionali.⁶¹

L'ultima fase di sviluppo della disciplina inizia con l'istituzione dello *European Medicines Agency* (EMA) nel 1995, che ha inaugurato una progressiva estensione della procedura centralizzata ad altre categorie di farmaci, rendendola, inoltre, decisamente meno macchinosa.

⁶⁰ G. PERMANAND, *EU Pharmaceutical Regulation*, cit., pp. 49-50.

⁶¹ G. PERMANAND, *EU Pharmaceutical Regulation*, cit., pp. 50-52.

In via tendenziale, la legislazione europea sembra, infatti, spostare il baricentro del sistema da un modello di approvazione duale (basato cioè su singole autorizzazioni nazionali e sul principio di mutuo riconoscimento) verso un modello ad approvazione unica e centralizzata in capo all'Unione, in attuazione dell'ideale del mercato unico europeo.

La disciplina vigente, con riguardo ai medicinali per uso umano,⁶² è recata dalla direttiva 2001/83/CE e dal regolamento 726/2004/CE, che ripartiscono la competenza ad autorizzare l'immissione in commercio dei farmaci tra EMA e autorità nazionali.

Ai sensi del regolamento n. 726, la prima ha competenza esclusiva sulla procedura centralizzata per il rilascio di un'autorizzazione valida per tutto il mercato comunitario. Tale procedura è prescritta non solo negli ambiti originari dei farmaci biotecnologici e "d'avanguardia", ma anche per tutti i medicinali per uso umano destinati al trattamento delle infezioni da HIV/AIDS, del cancro, del diabete o delle malattie neurodegenerative e per tutti i medicinali "orfani", destinati cioè al trattamento di malattie rare (procedura centralizzata *obbligatoria*).⁶³ È comunque possibile ricorrere a tale procedura per i prodotti medicinali che non rientrano in nessuna delle summenzionate categorie, purché il prodotto medicinale in questione rappresenti un'innovazione terapeutica, scientifica o tecnica significativa

⁶² L'altro segmento fondamentale della disciplina, relativo ai prodotti farmaceutici per uso veterinario, è contenuto nella direttiva 2001/82/CE (emendata a più riprese nel 2004 e 2009) e nel regolamento (CE) 726/2004 e successive modifiche. Per i riferimenti agli interventi di riforma v. in particolare *infra*, note 64, 77 e 78.

⁶³ «L'esperienza acquisita dopo l'adozione della direttiva 87/22/CEE del Consiglio, del 22 dicembre 1986, per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivanti dalla biotecnologia, ha dimostrato la necessità di istituire una procedura comunitaria centralizzata di autorizzazione obbligatoria dei medicinali ad alta tecnologia, in particolare quelli derivati dalle biotecnologie, per conservare l'alto livello di valutazione scientifica di tali medicinali nella Comunità e per preservare di conseguenza la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari in tale valutazione. Ciò è particolarmente importante nel contesto dell'emergenza di nuove terapie, quali la terapia genica e le terapie cellulari associate, nonché la terapia somatica xenogenica. Quest'impostazione dovrebbe essere mantenuta, in particolare per garantire il buon funzionamento del mercato interno nel settore farmaceutico» (considerando n. 7, regolamento (CE) 726/2004); «Nell'ottica di un'armonizzazione del mercato interno dei nuovi medicinali è altresì opportuno rendere obbligatoria questa procedura per i medicinali orfani e per tutti i medicinali per uso umano contenenti una sostanza attiva interamente nuova, vale a dire una sostanza che non ha ancora formato oggetto di un'autorizzazione nella Comunità, aventi come indicazione terapeutica il trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita, del cancro, di disordini neurodegenerativi o del diabete» (considerando n. 8).

oppure sia, sotto qualsiasi altro profilo, utile alla società e ai pazienti (procedura centralizzata *facoltativa*).⁶⁴

La procedura centralizzata prevede che un apposito comitato scientifico dell'EMA, il *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP), valuti la documentazione allegata dall'impresa richiedente, dalla quale deve emergere la sostanziale qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto *de quo*.⁶⁵

Questa *policy* venne formulata espressamente nel regolamento 2309/1993 ed è stata mantenuta anche in occasione della riforma del 2004:

«[C]onsiderando che nell'interesse della sanità pubblica le decisioni di autorizzazione di tali medicinali devono basarsi su oggettivi criteri scientifici di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale in questione, prescindendo da considerazioni economiche di altro genere; che tuttavia a titolo eccezionale gli Stati membri dovrebbero avere la facoltà di vietare l'uso sul loro territorio di medicinali per uso umano contrari a principi di ordine pubblico o di pubblica moralità oggettivamente definiti...»

Il concetto di "sicurezza", in particolare, è stato oggetto di una serie di interventi chiarificatori della Corte di giustizia, la quale, partendo dal presupposto che «non esiste uno standard assoluto di sicurezza» e che solo «pochissimi farmaci sono completamente liberi dal rischio di indurre effetti

⁶⁴ «Nel campo dei medicinali per uso umano, dovrebbe essere previsto l'accesso facoltativo alla procedura centralizzata anche quando il ricorso a una procedura unica porti netti vantaggi ai pazienti. Tale procedura dovrebbe restare facoltativa per i medicinali che, pur non appartenendo alle categorie summenzionate, rappresentano innovazioni terapeutiche. È opportuno consentire di accedere a questa procedura anche per medicinali che, benché non "innovativi", possono essere utili alla società o ai pazienti (come taluni medicinali cedibili senza ricetta medica) se autorizzati sin dall'inizio a livello comunitario» (considerando n. 9).

⁶⁵ «Nell'interesse della salute pubblica, le decisioni di autorizzazione nell'ambito della procedura centralizzata dovrebbero essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o d'altro tipo. In casi eccezionali, gli Stati membri dovrebbero tuttavia essere in grado di vietare l'uso nel proprio territorio di medicinali per uso umano che violino principi, obiettivamente definiti, di ordine o di moralità pubblici» (considerando n. 13); «per i medicinali autorizzati dalla Comunità, occorrerebbe applicare i criteri di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalle direttive 2001/83/CE e 2001/82/CE e prevedere che la valutazione del rapporto rischio/beneficio di tutti i prodotti medicinali avvenga tanto all'atto della loro immissione in commercio quanto al momento del rinnovo dell'autorizzazione e in qualsiasi altro momento ritenuto appropriato dalla competente autorità» (considerando n. 14).

avversi nei pazienti», è necessario fare riferimento a un grado di rischio “accettabile”, sulla base di una verifica del rapporto rischio-beneficio associato all’uso del farmaco in questione.⁶⁶ La giurisprudenza della Corte è stata in certa misura recepita dal legislatore UE, che ha definito la nozione di sicurezza facendo espresso riferimento al rapporto *benefit-risk*.⁶⁷

I risultati della valutazione sono quindi trasmessi alla Commissione europea, che può rilasciare un’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) estesa all’intero mercato UE.

Laddove non sia prevista la procedura centralizzata, l’AIC di un prodotto farmaceutico è di competenza, *ratione loci*, delle agenzie nazionali del farmaco.⁶⁸ Continua ad essere prevista, comunque, una procedura particolare, con cui l’impresa che ha già ottenuto l’AIC in uno Stato membro può presentare richieste in altri Stati basate sull’autorizzazione dello Stato “di riferimento”.⁶⁹

L’autorità competente (Commissione o agenzia nazionale del farmaco) emette, contestualmente all’AIC, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP),⁷⁰ formalmente incluso nello *European Public Assessment Report* (EPAR), documento informativo che l’EMA redige per ogni farmaco.⁷¹ L’RCP indica essenzialmente le modalità approvate di utilizzo del

⁶⁶ «Il grado di nocività che l'autorità competente può considerare accettabile dipende quindi dai benefici attesi dal medicinale. Infatti, come risulta dal settimo e dall'ottavo 'considerando' della direttiva 75/318, le nozioni di «nocività» e di «effetto terapeutico» possono essere esaminate solo in relazione reciproca. Di conseguenza, le ragioni che hanno condotto un'autorità competente a mantenere l'AIC di un medicinale nonostante l'esistenza di determinati effetti nocivi possono venire meno se la detta autorità ritiene che i benefici che giustificavano tale autorizzazione, cioè l'esistenza di un'efficacia terapeutica, non siano più presenti» (Corte giust. UE, 11 aprile 2001, C-471/00 (Commissione *c. Cambridge Healthcare Supplies Ltd.*), in C. HODGES, *European Regulation of Consumer Product Safety*, Oxford University Press, Oxford 2005, p. 42).

⁶⁷ «The criteria of quality, safety and efficacy should enable the risk-benefit balance of all medicinal products to be assessed both when they are placed on the market and at any other time the competent authority deems this appropriate. In this connection, it is necessary to harmonise and adapt the criteria for refusal, suspension and revocation of marketing authorisations» (considerando n. 16, direttiva 2004/27/CE, di riforma della dir. 2001/83/CE).

⁶⁸ Art. 1, n. 26, direttiva 2004/27/CE.

⁶⁹ Art. 1, n. 26, direttiva 2004/27/CE.

⁷⁰ Art. 8, 3° comma, lett. j, direttiva 2001/83/CE; art. 6, 1° comma, regolamento (CE) 726/2004.

⁷¹ Art. 13, 3° comma, regolamento (CE) 726/2004.

prodotto farmaceutico, parlandosi pertanto, in tal caso, di uso *on-label* o secondo registrazione o etichetta.

Gli aspetti legati alla fissazione dei prezzi ad opera delle agenzie nazionali del farmaco e dei meccanismi di rimborso da parte dei SSN, infine, restano di competenza dei singoli Stati membri.⁷²

C. La fase *post-marketing*: gli obblighi di farmacovigilanza

Ciascun farmaco, a seguito della sua commercializzazione, è sottoposto a controlli di farmacovigilanza, cioè a specifici programmi di sorveglianza circa i rischi che i prodotti commercializzati possono presentare per la salute pubblica o dei pazienti. Tale attività di monitoraggio è svolta raccogliendo in banche dati curate dalle autorità nazionali⁷³ e sovranazionali⁷⁴ del farmaco le segnalazioni concernenti gli effetti collaterali negativi o gli eventi avversi seri che nella prassi o nella ricerca mediche sembrano associati all'uso del prodotto.⁷⁵ La competenza in materia è attribuita congiuntamente all'EMA, alle agenzie nazionali del farmaco e all'impresa titolare dell'AIC.⁷⁶ All'emergere di un numero significativo di segnalazioni l'EMA e l'impresa titolare concordano e fanno circolare una comunicazione relativa alla sicurezza del prodotto, indirizzata ai medici (sono le cosiddette *Dear Doctor Letter*), la cui circolazione nei singoli Stati membri deve comunque essere autorizzata anche dalle diverse agenzie nazionali del farmaco interessate.⁷⁷

⁷² In materia a livello europeo sono fissati taluni principi comuni di trasparenza nella fissazione dei prezzi e nelle contrattazioni autorità nazionale del farmaco-imprese produttrici (direttiva 1989/105/CEE; direttiva 2011/24/UE).

⁷³ Per quanto riguarda l'Italia l'AIFA cura la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) (v. *infra*, 2).

⁷⁴ La banca dati tenuta dall'EMA è *Eudravigilance*.

⁷⁵ Il contesto legale per la farmacovigilanza dei prodotti farmaceutici commercializzati nell'UE è dato dal regolamento (CE) 726/2004, con riguardo ai prodotti approvati centralmente, e dalla direttiva 2001/83/CE, in relazione ai medicinali approvati a livello nazionale.

⁷⁶ «As part of their quality system, national competent authorities and the Agency should establish contact points to facilitate interaction between national competent authorities, the Agency, the Commission, marketing authorisation holders and persons reporting information on the risks of medicinal products, as referred to in the second subparagraph of Article 101(1) of Directive 2001/83/EC» (considerando n. 7, regolamento (UE) 520/2012).

⁷⁷ *Good pharmacovigilance practices* (EMA), allegato II, 24 gennaio 2013.

I più recenti interventi di riforma in materia di farmacovigilanza, in particolare quelli adottati nel 2012,⁷⁸ hanno introdotto una serie di novità estremamente rilevanti, con l'obiettivo di rafforzare l'efficacia delle operazioni di farmacovigilanza.

In primo luogo, oltre ad estendere la nozione di "reazione avversa" da segnalare (v. *infra*, D), il legislatore ha promosso un maggior coinvolgimento nella farmacovigilanza da parte di pazienti e cittadini, che potranno inviare le segnalazioni di reazioni sospette al titolare di AIC (art. 107, 1° comma, direttiva 2001/83/CE), o al responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza, oppure ancora direttamente all'agenzia nazionale del farmaco competente. Quest'ultima (o l'impresa titolare di AIC) provvede, poi, a trasmettere i dati alla banca dati *Eudravigilance* dell'EMA entro 90 giorni (15 in caso di reazioni avverse gravi).⁷⁹

In secondo luogo, si è proceduto a un rafforzamento della banca dati *Eudravigilance*, dove sono raccolte le segnalazioni provenienti da tutti gli Stati membri. I titolari di AIC, le autorità nazionali competenti e l'EMA sono tenuti a monitorare costantemente la banca dati per verificare se ci siano nuovi rischi o se i rischi siano cambiati e se, dunque, il relativo rapporto beneficio-rischio risulti modificato.⁸⁰

In terzo luogo, è stata introdotta una maggiore trasparenza e tempestività delle informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale dell'AIFA o, se necessario, attraverso altri mezzi di informazione al pubblico.⁸¹

Inoltre, è prevista la possibilità di imporre ai titolari di AIC, al momento della concessione della stessa o successivamente, di condurre ulteriori studi sulla sicurezza o sull'efficacia del farmaco.⁸²

Infine, è istituito all'interno dell'EMA il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* –

⁷⁸ Regolamento (UE) 1235/2010; direttiva 2012/84/UE, entrati in vigore nel luglio 2012.

⁷⁹ Art. 107a, 4° comma, direttiva 2001/83/CE, come emendata dalla direttiva 2012/84/UE.

⁸⁰ Art. 28a, 1° comma, lett. c, regolamento (CE) 726/2004, come emendato dal regolamento (UE) 1235/2010.

⁸¹ Art. 57, 1° comma, lett. f, regolamento (CE) 726/2004, come emendato dal regolamento (UE) 1235/2010.

⁸² Art. 9, 4° comma, let. cc, regolamento (CE) 726/2004, come emendato dal regolamento (UE) 1235/2010.

PRAC), composto da membri nominati dagli Stati membri e dalla Commissione.⁸³

D. Il ruolo delle informazioni

In entrambe le fasi di quello che potremmo definire il processo complessivo di controllo della sicurezza dei prodotti medici le informazioni svolgono un ruolo fondamentale. Nel presente sotto-paragrafo si descrivono più nel dettaglio sia l'oggetto degli obblighi di informazione sia i relativi criteri di valutazione già introdotti nei sotto-paragrafi C e D. Nel successivo sotto-paragrafo F, poi, si analizzano le nuove politiche EMA in materia di accesso alle informazioni cliniche.

Nell'ambito della fase pre-autorizzazione, si richiede che la richiesta di AIC sia corredata, nello specifico, da documentazione che attesti i risultati di *test* farmaceutici (fisicochimici, biologici o microbiologici), preclinici e clinici (*clinical trial*), con particolare riguardo agli effetti che il prodotto potrebbe avere sul grado di tossicità (soprattutto embrio-fetale e perinatale), sulle funzioni riproduttive, sul potenziale mutagenico o carcinogenico, sulla velocità di assorbimento da parte del corpo o di eliminazione attraverso il corpo e sulla tolleranza locale.⁸⁴ Questa (voluminosa) documentazione non è solo necessaria, ma è anche sufficiente. Da un lato, infatti, le autorità competenti cui deve essere inoltrata non potranno esentare il richiedente dal presentarne una parte; dall'altro lato, le autorità non possono nemmeno richiedere documenti ulteriori rispetto a quelli legalmente previsti.⁸⁵

⁸³ Art. 5, 2° comma, regolamento (CE) 726/2004, come emendato dal regolamento (UE) 1235/2010.

⁸⁴ Direttiva 2003/63/CE, allegato I.

⁸⁵ «On a proper construction of the second paragraph of Article 5 of Council Directive 81/851/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products, read in conjunction with the other provisions of that directive and Council Directive 81/852/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products, the competent authority is not authorised to require particulars and documents other than those expressly listed in that provision, as set out in detail in the Annex to Directive 81/852. More particularly, the competent authority is not authorised to require an applicant for marketing authorization» (Corte giust. UE, C-127/95 (*Norbrook Laboratories Limited c. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food*), in T. NOVITZ *et alii* (a cura di), *The Future of Remedies in Europe*, Hart Publishing, Oxford-Portland 2000, p. 37).

In contrasto con quanto previsto dalla disciplina generale sulla sicurezza prodotti (*General Product Safety*, GPS), il compito di valutare, sulla base della documentazione sopra dettagliata, la sicurezza del prodotto farmaceutico non è affidato al produttore stesso, bensì ad un'autorità pubblica, cioè, come visto *supra*, la Commissione previo parere EMA.⁸⁶ Di conseguenza, è su tale autorità competente che, in astratto, ricade la responsabilità per le decisioni sulla sicurezza del prodotto, da assumersi sulla base del rapporto rischio-beneficio associato all'uso del medicinale a livello di salute pubblica. Ciò significa che un certo livello di eventi avversi per alcuni individui è accettabile nella misura in cui il rapporto tra benefici e rischi risulti generalmente favorevole.⁸⁷ In definitiva, la richiesta di AIC viene rigettata se l'impresa richiedente non è riuscita a dimostrare, con la documentazione legalmente imposta, la sicurezza del prodotto: l'onere della prova della sicurezza del prodotto, per così dire, ricade sul richiedente, e non sull'autorità pubblica di competenza.⁸⁸

Nell'ambito degli obblighi di farmacovigilanza, va specificato, in primo luogo, che la nozione giuridica di "reazione avversa" è stata significativamente ampliata in occasione dei recenti interventi di riforma. Se, infatti, in precedenza alle autorità competenti dovevano essere segnalati esclusivamente gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale utilizzato in conformità alle condizioni descritte nell'AIC, dal 2012 sono ricompresi nella nozione (e, dunque, nel relativo obbligo di segnalazione), *inter alia*, anche gli effetti avversi derivanti dall'uso *off-label* del farmaco approvato.⁸⁹

In secondo luogo, l'EMA è tenuta a monitorare letteratura medica selezionata in cerca di reazioni avverse a farmaci contenenti sostanze individuate

⁸⁶ Art. 10, regolamento (CE) 726/2004.

⁸⁷ C. HODGES, *European Regulation of Consumer Product Safety*, cit., p. 101.

⁸⁸ *Id.*, *op. cit.*, p. 102.

⁸⁹ «In particular, the marketing authorisation holder shall forthwith inform the Agency and the Commission of any prohibition or restriction imposed by the competent authorities of any country in which the medicinal product is marketed and of any other new information which might influence the evaluation of the benefits and risks of the medicinal product concerned. The information shall include both positive and negative results of clinical trials or other studies in all indications and populations, whether or not included in the marketing authorisation, as well as data on the use of the medicinal product where such use is outside the terms of the marketing authorization» (art. 16, 2° comma, regolamento (CE) 726/2004, come emendato dal regolamento (UE) 1235/2010).

dall'Agenzia stessa,⁹⁰ registrando le informazioni rilevanti nella banca dati *Eudravigilance*.⁹¹ Sia il monitoraggio sia l'inserimento delle informazioni in banca dati avvengono sulla base di una "guida dettagliata" redatta insieme alla Commissione, agli Stati membri e alle parti interessate.⁹² La registrazione in *Eudravigilance* di reazioni avverse a sostanze non inserite nella lista dell'EMA, viceversa, spetta al titolare di AIC su iniziativa di pazienti, medici o studi post-autorizzazione (art. 107, 1° e 3° comma, direttiva 2001/83/CE).⁹³ In ogni caso, le imprese titolari di AIC devono inviare all'Agenzia relazioni periodiche sulla sicurezza dei farmaci commercializzati con i dati relativi al rapporto rischio-beneficio associato all'uso del prodotto (artt. 107b, direttiva 2001/83/CE), secondo la frequenza indicata nell'autorizzazione (art. 107c, *ivi*). Sul ruolo delle agenzie nazionali del farmaco in materia di farmacovigilanza, invece, ci soffermeremo *infra*, 2. In terzo luogo, le imprese produttrici sono tenute a prendere in considerazione i progressi tecnico-scientifici in materia di produzione e sorveglianza, introducendo ogni modifica necessaria per far sì che il prodotto

⁹⁰ «The Agency shall monitor selected medical literature for reports of suspected adverse reactions to medicinal products containing certain active substances. It shall publish the list of active substances being monitored and the medical literature subject to this monitoring» (art. 27, 1° comma, regolamento (CE) 726/2004, come emendato dal regolamento (UE) 1235/2010). Il contenuto della lista EMA delle sostanze rilevanti può essere consultato al seguente indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500186735

⁹¹ «The Agency shall enter into the Eudravigilance database relevant information from the selected medical literature» (art. 27, 2° comma, regolamento (CE) 726/2004, come emendato dal regolamento (UE) 1235/2010). EMA, *Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency*, 30 aprile 2015 (EMA/ 141813/2015).

⁹² «The Agency shall, in consultation with the Commission, Member States and interested parties, draw up a detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the Eudravigilance database» (art. 27, 3° comma, regolamento (CE) 726/2004). La guida attualmente in vigore è EMA, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*, 8 settembre 2014 (EMA/ 873138/2011 Rev. 1).

⁹³ L'impresa, in ogni caso, non può rifiutarsi di considerare le segnalazioni provenienti da pazienti o personale sanitario professionale elettronicamente o con altro mezzo idoneo (art. 107, 2° comma, direttiva 2001/83/CE). Inoltre, «marketing authorisation holders shall establish procedures in order to obtain accurate and verifiable data for the scientific evaluation of suspected adverse reaction reports. They shall also collect follow-up information on these reports and submit the updates to the Eudravigilance database» (art. 107, 4° comma, direttiva 2001/83/CE).

sia fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati.⁹⁴ L'impresa produttrice, sostanzialmente, deve comunicare senza ritardo alle autorità competenti ogni nuova informazione che possa comportare la modifica dei documenti presentanti per la richiesta di AIC oppure del RCP, del *label* del prodotto o dell'inserito illustrativo.⁹⁵

Dalle considerazioni che precedono emerge come nella richiesta di AIC e di modifica del RCP la gestione delle informazioni rilevanti sia sovente rimessa alla discrezionalità dei titolari di AIC, anche con riguardo a eventuali usi *off-label* di farmaci. Come si vedrà *infra*, 3, ciò apre la strada a una serie di possibili strategie abusive e manipolative, ma anche, per converso, ad altrettanti possibili spazi per interventi correttivi degli strumenti di responsabilità civile.

A questi profili si lega il fenomeno della promozione degli integratori alimentari non medicinali,⁹⁶ disciplinata dalla direttiva 2002/46/CE.⁹⁷

Infatti, come aggiunta a una dieta normale, le imprese operanti nel settore alimentare offrono sul mercato degli integratori, che sono fonti concentrate di sostanze nutritive con effetti fisiologici o nutrizionali particolari. Gli integratori possono essere commercializzati in forma di "dose" (pillola, capsula, liquido).

La disciplina di riferimento è frutto dell'attuazione della direttiva sopracitata, il cui duplice obiettivo è, da un lato, di proteggere i pazienti da potenziali rischio per la salute derivanti da tali prodotti e, dall'altro lato, di garantire che ad essi non siano comunicate informazioni fuorvianti. In particolare, gli allegati alla direttiva elencano le vitamine e i minerali che possono formare oggetto di integratori.

⁹⁴ «After a marketing authorisation has been granted, the marketing authorisation holder shall, in respect of the methods of manufacture and control provided for in Article 8(3)(d) and (h), take account of scientific and technical progress and introduce any changes that may be required to enable the medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods» (art. 23, 1° comma, direttiva 2001/83/CE).

⁹⁵ «The marketing authorisation holder shall forthwith provide the national competent authority with any new information which might entail the amendment of the particulars or documents referred to in Article 8(3), Articles 10, 10a, 10b and 11, or Article 32(5), or Annex I» (art. 23, 2° comma, direttiva 2001/83/CE).

⁹⁶ Sul fenomeno degli integratori in generale in letteratura, v. *infra*, 3, II, D.

⁹⁷ Per la legislazione nazionale di trasposizione della direttiva, v. *infra*, 4-5-6, II, D.

E. Le nuove politiche EMA sull'accesso ai dati

Ciò detto, il 1° gennaio 2015 sono entrate in vigore le nuove politiche EMA sull'accesso ai dati relativi ai *clinical trial* necessari per fornirsi della documentazione richiesta a fini AIC. Obiettivo fondamentale dell'atto stilato dall'Agenzia è di regolare il flusso di informazioni, per così dire, dall'interno (l'impresa) verso l'esterno (il pubblico), garantendo una tendenziale accessibilità ai dati in questione senza pregiudizio per gli interessi economici delle imprese farmaceutiche coinvolte nel processo. Ciò spiega, tra l'altro, perché la gestione delle informazioni nella farmacovigilanza non sia stata presa in considerazione dall'EMA, trattandosi, in tal caso, di un flusso informativo che procede idealmente in direzione opposta.

In realtà, la formulazione delle politiche all’atto della loro entrata in vigore è il risultato di una serie di revisioni successive, che hanno segnato diversi punti di oscillazione tra l’interesse generale alla promozione della ricerca medica e l’interesse particolare dei produttori a che informazioni in qualche modo commercialmente rilevanti non vengano divulgate. Infatti, mentre nel novembre 2013, annunciando la pubblicazione delle nuove politiche, l’EMA aveva dichiarato che avrebbe reso pubblici tutti gli studi clinici che le fossero inviate,⁹⁸ nel maggio 2014 venne reso noto che i ricercatori e le altre parti interessate avrebbero potuto visionare il materiale esclusivamente *on screen*, senza possibilità di scaricare, salvare, fotografare, stampare, distribuire o trasferire; in altri termini, senza la possibilità di compiere le più elementari operazioni necessarie per condurre uno studio su un materiale così ampio e complesso. Per di più si richiedeva ai ricercatori, per poter accedere alla documentazione, di accettare contrattualmente di poter andare soggetti, in caso di violazione dei suddetti divieti, ad azioni legali ai sensi del *Contracts (Rights of Third Parties) Act* inglese del 1999. Ancora più a monte, si consentiva alle imprese richiedenti di inoltrare due versioni del materiale, una completa per l’EMA, un’altra incompleta per il pubblico; potendo omettere, in quest’ultima, tutte le informazioni che “possono essere considerate

⁹⁸ T. LEMMENS, *EMA's Proposed Data Release Policy: Promoting Transparency or Expanding Pharma Control over Data?*, in *PLOS blog* [internet], 30 maggio 2014, disponibile a: <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2014/05/30/emasnewdatareleasepolicypromotingtransparencypexpandingpharmacontroldata/>

commercialmente di valore” (“*commercially valuable*”), formula invero di ampia portata, così come le “informazioni commercialmente confidenziali” (“*commercially confidential information*”), tra cui i risultati sui potenziali nuovi usi di un farmaco non ricompresi nell’AIC.⁹⁹ Nell’ottobre 2014, sotto la pressione dell’opinione pubblica, l’EMA pubblicò una nuova versione delle sue politiche, eliminandone gli aspetti più controversi sia sul piano tecnico sia su quello strettamente normativo. Dal primo punto di vista, infatti, l’obbligo di esclusiva visione *on-screen* è stato completamente rimosso; dal punto di vista degli ostacoli normativi, invece, l’EMA ha precisato che in generale le informazioni contenute nei *clinical study* non costituiscono *commercially confidential information*, e dunque non possono essere “censurate” dalle imprese richiedenti verso il pubblico, se non in un numero tassativo di casi, tra i quali continua peraltro a figurare il riferimento alla informazioni relative a possibili nuovi usi non autorizzati del farmaco.¹⁰⁰ Anche con riferimento al tema dell’accesso ai dati, pertanto, si profilano possibili strumentalizzazioni, come verrà approfondito *infra*, 3.

F. La disciplina UE degli usi *off-label*

Ricostruita la regolazione UE dei prodotti farmaceutici nelle sue fasi fondamentali, con particolare riguardo al ruolo svolto dalle informazioni cliniche, è possibile inquadrare il fenomeno degli usi fuori registrazione con cognizione di causa. In un primo momento, si delinea il perimetro della nozione di uso *off-label*; si cercherà, poi, di individuare la disciplina applicabile, alla luce del quadro regolatorio ricostruito nei sotto-paragrafi precedenti (B, C e D).

Limitarsi a una lettura isolata della disposizione che definisce il fenomeno sarebbe fortemente riduttivo. L’art. 5, 1° comma, direttiva 2001/83/CE si limita a prevedere:

⁹⁹ T. JEFFERSON *et alii*, *EMA’s data sharing policy—towards peeping tom based medicine?*, in *The BMJ* [internet], 22 maggio 2014, disponibile a: <http://blogs.bmj.com/bmj/2014/05/22/tomjeffersonetalemasdatasharingpolicytowardspeepingtombasedmedicine/>

¹⁰⁰ *EMA removes some restrictions from its data sharing policy*, in *Alltrials* [internet], 2 ottobre 2014, disponibile a: <http://www.alltrials.net/news/ema-removes-some-restrictions-from-its-data-sharing-policy/>

«uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità».

Si tratta, con tutta evidenza, di una definizione piuttosto generica. Nel fare sostanzialmente riferimento alla legittimità delle normazioni nazionali in proposito, infatti, il legislatore europeo, con riguardo a determinate categorie di farmaci, subordina la non applicazione del disposto della direttiva, con tutto il suo gravoso portato di regolazione pre e post autorizzazione, alla sussistenza di (apparentemente) non meglio definite “esigenze speciali”; al fatto che la fornitura dei medicinali in questione risponda a un’ordinazione” (cioè a una prescrizione) non “artificialmente indotta”, in buona fede; all’elaborazione del prodotto in accordo con quanto prescritto da un “operatore sanitario autorizzato”; infine, al fatto che il medicinale venga utilizzato per un determinato paziente, sempre che il medico prescrivente se ne assuma la diretta responsabilità.

Non solo la definizione, in sé, sembra avere poco a che fare con quei “metodi non provati” di cui tratta la Dichiarazione di Helsinki (tanto che non v’è traccia di qualcosa di simile al consenso informato del paziente); essa sembra in astratto idonea a ricomprendere (e legittimare) tutta una serie di fenomeni diversi di cui l’uso *off-label*, per come definito in prima approssimazione in sede introduttiva, non sarebbe che una mera *species*.

Taluni dubbi ermeneutici sono stati ridimensionati per effetto della sentenza della Corte di giustizia UE nel caso *Commissione c. Polonia*,¹⁰¹ in cui viene proposta un’interpretazione fortemente restrittiva dell’eccezione in esame. Nel caso di specie, una legge polacca sul mercato dei farmaci consentiva di importare medicinali autorizzati all’estero ma non in Polonia se economicamente più competitivi dell’equivalente autorizzato nel Paese est

¹⁰¹ Corte giust. UE, 29 marzo 2012, C-185/10, in *European J. Health Law*, 2012, pp. 403-406.

europeo. La Corte di giustizia ha censurato tale normativa ritenendola esorbitante rispetto all'enunciato dell'art. 5 della direttiva. In particolare, la nozione di "esigenze speciali" deve essere interpretata alla luce dello scopo della direttiva, che viene significativamente individuato nella tutela della salute, più che nella realizzazione del mercato interno;¹⁰² le esigenze cui si fa riferimento, perciò, devono essere di natura squisitamente terapeutica (e non finanziaria), nel senso che il medicinale straniero non autorizzato deve essere strettamente «necessario», come esplicita l'avvocato generale nelle sue conclusioni,¹⁰³ per il trattamento del paziente. Ciò è vero, però, soltanto se nel Paese di riferimento manca un equivalente autorizzato, mancando, in caso contrario, le "esigenze speciali" di "necessità" richieste dall'art. 5.¹⁰⁴

Anche il requisito della lealtà e non sollecitazione dell'ordinazione viene inteso alla luce dello scopo della tutela della salute; con la conseguenza che

¹⁰² «[L]a facoltà derivante dall'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, di escludere l'applicazione delle disposizioni della stessa, può quindi essere esercitata soltanto in caso di necessità, tenendo conto delle esigenze specifiche dei pazienti. Un'interpretazione diversa sarebbe in contrasto con lo scopo di tutela della salute, perseguito attraverso l'armonizzazione delle disposizioni concernenti i medicinali, in particolare di quelle che disciplinano l'AIC. La nozione di "esigenze speciali", menzionata all'articolo 5, paragrafo 1, di tale direttiva, si riferisce unicamente a situazioni individuali giustificate da considerazioni mediche e presuppone che il medicinale sia necessario per rispondere ai bisogni dei pazienti» (Corte giust. UE, 29 marzo 2010, C-185/10, cit., parr. 33-34).

¹⁰³ «Il riferimento ad "esigenze speciali" significa che il medicinale di cui trattasi è necessario per un'esigenza specifica e determinata. L'"esigenza" deve essere connessa ad un determinato soggetto. "Speciale" si riferisce a situazioni causate da circostanze straordinarie. Ad esempio, un paziente può soffrire di una malattia rara che richiede un trattamento con medicinali non autorizzati nel mercato nazionale. A mio avviso, una risposta in senso affermativo alla domanda se l'art. 5, n. 1, della direttiva 2001/83 prescriva che il requisito dell'esigenza speciale sia riferito alla salute, come sostenuto dalla Commissione, si giustifica con l'obiettivo di tutela della salute, alla cui salvaguardia è volta la direttiva» (Conclusioni avv. gen. JÄÄSKINEN, causa C-185/10, cit., parr. 32-33).

¹⁰⁴ «Oltre a rispondere ad esigenze specifiche del paziente, i medicinali che possono essere esclusi dall'ambito di applicazione delle disposizioni della direttiva 2001/83 in forza dell'art. 5, n. 1, devono rispondere al requisito della necessità, che, a mio avviso, è implicito in tale disposizione. Tenuto conto della finalità dell'art. 5, n. 1, della direttiva 2001/83 di consentire agli Stati membri una certa flessibilità nell'applicazione della direttiva in casi particolari rigidamente definiti, nonché delle limitazioni previste nella formulazione di tale disposizione, non ritengo che la disposizione sia volta a conferire agli Stati membri la facoltà discrezionale di disapplicare le disposizioni della direttiva in casi in cui non sia necessario. Un'interpretazione diversa sarebbe in contrasto con lo scopo di tutela della salute, perseguito attraverso l'armonizzazione delle disposizioni concernenti i medicinali, in particolare di quelle che disciplinano l'autorizzazione all'immissione in commercio» (Conclusioni avv. gen. JÄÄSKINEN, causa C-185/10, cit., par. 34).

l'ordinazione risponde a tali caratteristiche laddove il medicinale sia prescritto in considerazione di valutazioni strettamente terapeutiche.¹⁰⁵

La Corte, infine, lascia in ombra la definizione del requisito più sibillino, cioè il fatto che i farmaci in questione siano «elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato». Le conclusioni dell'avvocato generale, al riguardo, si limitano a precisare, in negativo, che tale requisito non si applica ai medicinali prodotti in farmacia, ma per il semplice motivo che la stessa direttiva 2001/83/CE si applica esclusivamente ai farmaci prodotti industrialmente.¹⁰⁶ Una simile considerazione, tuttavia, logicamente nulla dice di particolare in relazione alla condizione di non applicabilità della direttiva in esame.

In ogni caso, spostando il punto di vista dalla regolazione polacca delle importazioni farmaceutiche verso una prospettiva più interessante ai nostri fini, sembra che il requisito in esame, non menzionando l'elemento dell'autorizzazione, voglia ricomprendere la disciplina di ogni uso non autorizzato ma legittimo dei farmaci, potendosi pertanto riferire l'art. 5 non solo agli usi fuori etichetta, ma anche ai programmi di uso compassionevole di farmaci ancora non autorizzati per alcun uso.¹⁰⁷

Ebbene, nella prospettiva del presente lavoro, nel caso *Commissione c. Polonia* la Corte di giustizia fonda una lettura restrittiva del fenomeno *off-label*, che viene ammesso soltanto nella misura in cui, dovendo rispondere a “speciali esigenze” di natura medica, la prescrizione è fondata su considerazioni puramente terapeutiche, mancando farmaci già autorizzati per il medesimo utilizzo.

¹⁰⁵ «Del pari, il requisito che i medicinali siano forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata significa che il medicinale deve essere stato prescritto dal medico al termine di un esame effettivo dei suoi pazienti e basandosi su considerazioni puramente terapeutiche» (Corte giust. UE, 29 marzo 2012, C-185/10, cit., par. 35).

¹⁰⁶ Art. 2, 1° comma, direttiva 2001/83/CE. «[L]a formulazione dell'art. 5, n. 1, della direttiva 2001/83 è in qualche modo sibillina per quanto concerne il requisito per cui i medicinali menzionati in tale disposizione devono essere “elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato” [...] tale condizione non si riferisce ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione destinata ad un determinato paziente, dal momento che la direttiva 2001/83 è applicabile solo a medicinali preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale. In effetti, i medicinali preparati in farmacia [...] sono esclusi dall'ambito di applicazione della direttiva 2001/83» (Conclusioni avv. gen. JÄÄSKINEN, causa C-185/10, cit., par. 29).

¹⁰⁷ V. *supra*, nota 9.

Ricostruita la fattispecie, è il momento di individuarne la relativa disciplina, in rapporto alla regolazione farmaceutica.¹⁰⁸ Con riguardo alla fase *pre-marketing*, discende dalla regolazione analizzata *supra* (B) che l'impresa produttrice non è obbligata a richiedere l'AIC per ogni nuovo possibile uso di un farmaco già autorizzato, restando questa in astratto una mera facoltà. Inoltre, alla luce delle nuove politiche EMA (v. *supra*, D), l'impresa richiedente può chiedere (e ottenere) dall'Agenzia la censura delle informazioni contenute nella documentazione presentata a fini AIC relative a "possibili nuovi usi del farmaco", con evidente riferimento alle prescrizioni *off-label* dello stesso. La ricerca medica sugli usi fuori registrazione, pertanto, viene sprovvista della possibilità di accedere a informazioni preziose, in quanto ricomprese in quei casi eccezionali in cui i risultati dei *clinical trial* possono costituire "*commercially confidential information*", sotto la minaccia di azioni legali dirette.¹⁰⁹

Con riferimento alla fase post-autorizzazione (v. *supra*, C), l'impresa titolare dell'AIC ha il potere-dovere di comunicare all'Agenzia anche le reazioni avverse legate agli usi fuori registrazione del farmaco autorizzato, laddove il rapporto rischio-beneficio ne risulti sensibilmente alterato, per procedere alla modifica del RCP, del *label* o del foglietto illustrativo.¹¹⁰

IV. Conclusioni

Giunti a questo punto, dovrebbe essere chiaro che già a livello sopranazionale la regolazione delle prescrizioni fuori registrazione non presenta un quadro univoco. Può essere utile, comunque, procedere ad un confronto diretto tra le due disposizioni rilevanti già analizzate separatamente nei rispettivi contesti, ossia, da un lato, il § 37 della Dichiarazione di Helsinki e, dall'altro lato, l'art. 5 della direttiva 2001/83/CE. Da un lato, oggetto della prima disposizione è la possibilità per il medico di ricorrere ad un "metodo non provato" (per quello che qui interessa, a un uso non provato di un

¹⁰⁸ Con riguardo, viceversa, agli aspetti più strettamente legati alla responsabilità del medico, si rimanda al capitolo successivo sui singoli ordinamenti nazionali (cap. 2), dato che il diritto UE non regola direttamente la materia.

¹⁰⁹ V. *supra*, E.

¹¹⁰ *Ibid.*

farmaco). Le condizioni richieste a tal fine (l'inesistenza di un metodo efficace, il consenso del paziente, la speranza di ristabilire la salute del paziente, salvarne la vita o alleviarne le sofferenze, il consiglio di un esperto, l'assunzione di responsabilità del medico) si accordano con l'ispirazione generale della Dichiarazione, che, nello stabilire delle direttive deontologiche globali, le inserisce in un discorso prevalentemente improntato all'etica e alla tutela dei diritti fondamentali del paziente. Dall'altro lato, l'art. 5 della direttiva si iscrive in un discorso essenzialmente centrato su una logica mercantile.¹¹¹ L'uso di un farmaco per uso umano non è soggetto alla regolazione della direttiva se ciò è previsto dalle legislazioni nazionali per "esigenze speciali" al ricorrere di condizioni che riguardano l'ordinazione e l'elaborazione del prodotto. L'interpretazione datane dalla Corte di giustizia nel 2012, pur ancorata ad un sostanziale sovradimensionamento dello scopo della tutela della salute del paziente, fa discendere dalle "esigenze speciali" *ex art. 5* un (restrittivo) principio di necessità, in base al quale è possibile prescrivere un farmaco per un uso non autorizzato solo se, per quel determinato utilizzo, non sia già stato approvato un diverso medicinale. Da questo angolo visuale, nessuna considerazione viene data all'eventuale inefficacia del farmaco approvato rispetto all'uso autorizzato; per cui, in definitiva, il diritto alla salute del paziente risulterebbe sacrificato sull'altare del vario atteggiarsi delle AIC, la cui richiesta da parte dei produttori resta, in linea di principio, facoltativa.

Dopo che, nel seguente capitolo (2), avremo ricostruito la disciplina nazionale di Italia, Germania e Regno Unito in materia, potremo individuare nella loro piena portata i poteri discrezionali attribuiti alle imprese farmaceutiche, con particolare riguardo al ruolo delle informazioni, anche in relazione alla posizione dei medici prescrittori (3).

¹¹¹ V. *supra*, III, A.

La regolazione nazionale degli usi *off-label*: Italia, Germania e Regno Unito

I. Introduzione

La regolazione europea dei farmaci e degli usi fuori registrazione presenta una complessa struttura multilivello, in cui i diritti oggettivi nazionali hanno sicura rilevanza. Perciò, l'analisi del fenomeno deve essere completata con i dovuti riferimenti alle fonti del diritto interno.¹¹² In particolare è opportuno soffermarsi, oltre che sul nostro ordinamento nazionale (II), anche sui sistemi di Germania (III) e Regno Unito (IV). Nell'ordinamento tedesco, infatti, la regolazione farmaceutica interferisce con un sistema speciale di responsabilità civile per danni da medicinali, come si vedrà *infra*. D'altro canto, il sistema inglese rappresenta storicamente il modello di riferimento per la regolazione europea dei farmaci ad agenzia centralizzata, oltre a presentare peculiarità uniche legate alla sua appartenenza alla tradizione giuridica di *common law*.

In tutti gli ordinamenti si tratta essenzialmente di analizzare la disciplina di attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. Per ogni sistema nazionale di regolazione del mercato farmaceutico si ha riguardo, in primo luogo, ai meccanismi di autorizzazione, farmacovigilanza, fissazione dei prezzi e rimborso; in secondo luogo, al problema della pubblicità dei farmaci; in terzo luogo alla disciplina degli usi *off-label* e del loro rimborso. La delimitazione dell'oggetto dell'analisi richiede due precisazioni. In primo luogo, l'attenzione al profilo finanziario è essenziale, da un lato perché la rimborsabilità del trattamento fuori registrazione, intuitivamente, incide sulla diffusione del fenomeno (potremmo dire, sulla “domanda” di *off-label*);

¹¹² È utile fin d'ora sottolineare che in tutti gli ordinamenti presi in considerazione si rinviene la distinzione tra farmaci soggetti o non soggetti a prescrizione medica (da banco o *over the counter*, OTC) e tra farmaci sottoposti o meno al monopolio delle farmacie (per una panoramica generale v. COMMISSIONE EUROPEA, *Report Of The Working Group On Promoting Good Governance Of Non-Prescription Drugs In Europe*, giugno 2013, pp. 3-13).

dall'altro lato, si tratta di un'ulteriore variabile che influenza il comportamento delle imprese farmaceutiche (è, per così dire, il profilo dell'offerta di *off-label*).

In secondo luogo, la regolazione della pubblicità dei farmaci (e in particolare degli usi fuori etichetta) merita attenzione per le difficoltà oggettive dell'interprete nel distinguere promozione e informazione.

Le soluzioni nazionali prese in esame sono messe a confronto in sede di conclusioni (V). Completato così il quadro della regolazione europea degli usi *off-label*, sarà possibile isolare ed analizzare nel dettaglio quei poteri discrezionali degli attori rilevanti su cui gli strumenti di responsabilità civile possono agire virtuosamente, offrendo criteri di orientamento per le condotte degli attori rilevanti e più elevati livelli di tutela (v. *infra*, 3).

II. Italia

A. Autorizzazione e farmacovigilanza

La normativa italiana in materia di autorizzazione e farmacovigilanza è recata dal d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219, in attuazione della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche (in particolare d.lgs. 4 marzo 2014, n. 42, in attuazione della direttiva 2012/26/UE).

Con riguardo alla fase di autorizzazione (titolo III, artt. 6 ss.), fuori dei casi di approvazione centralizzata ai sensi del regolamento (CE) 726/2004, il richiedente deve inoltrare domanda di AIC all'AIFA con la documentazione elencata nel dettaglio dall'art. 8, comprese le prove farmaceutiche e precliniche e il RCP. I riassunti delle prove in questione devono essere redatti e firmati da esperti con le necessarie competenze professionali, legate alla materia trattata, indicate in un *curriculum vitae* (art. 15). Ricevuta una domanda valida, l'AIFA delibera entro 210 giorni (art. 29, 1° comma), al termine di un procedimento istruttorio (art. 30) in cui accerta la sussistenza delle condizioni per il rilascio dell'AIC. In questa fase l'AIFA può disporre ispezioni e controlli per verificare la veridicità dei dati sperimentali. Può, inoltre, richiedere il completamento della documentazione depositata. In caso di esito positivo, l'AIFA rilascia l'AIC notificando al titolare l'RCP,

l'etichettatura e il foglio illustrativo (art. 31). L'RCP viene reso pubblico, come le successive modificazioni.

La Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA redige un rapporto di valutazione della sicurezza, qualità ed efficacia del prodotto, che viene aggiornato laddove emergano dati che incidano sulla valutazione.¹¹³

Dopo il rilascio dell'autorizzazione, il titolare dell'AIC deve tenere conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo, introducendo, con l'approvazione dell'AIFA, le variazioni necessarie (art. 34, 1° e 2° comma). Il titolare dell'autorizzazione informa tempestivamente l'AIFA di ogni nuovo dato che possa comportare modifiche dell'AIC, del RCP, del foglio illustrativo o dell'etichetta, specialmente relative alla valutazione del rapporto rischio-beneficio (art. 34, 3° comma).

Con riferimento, invece, alla fase di farmacovigilanza (titolo IX, artt. 129 ss.),¹¹⁴ il sistema fa capo all'AIFA (art. 129, 1° comma), dotata di poteri

¹¹³ Anche questo rapporto è reso pubblico, «previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato» (art. 32).

¹¹⁴ La l. 24 dicembre 2012, n. 228 (c.d. finanziaria 2013) ha disposto (con l'art. 1, comma 345) che «dalla data di entrata in vigore del decreto di cui al comma 344, sono abrogate le disposizioni di cui al Titolo IX del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni». Il comma 344 prevede a sua volta che «entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono individuate, con decreto di natura non regolamentare del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per gli affari europei, degli affari esteri, dello sviluppo economico e dell'economia e delle finanze, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, da pubblicare nella Gazzetta Ufficiale, le procedure operative e le soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza con particolare riguardo: a) agli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio; b) al rispetto degli obblighi sulla registrazione o sulla comunicazione delle sospette reazioni avverse ad un medicinale; c) al rispetto delle condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale; d) agli ulteriori obblighi del titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio; e) ai casi in cui risulti necessario adire il Comitato per i medicinali per uso umano o il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui alla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, e successive modificazioni; f) alla procedura ispettiva degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, l'importazione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali e delle sostanze attive utilizzate come materie prime nella produzione di medicinali; g) al sistema nazionale di farmacovigilanza e al ruolo dei compiti dell'Agenzia italiana del farmaco; h) alle disposizioni concernenti il titolare dell'AIC e le eventuali deroghe alle disposizioni concernenti il titolare dell'AIC; i) alla gestione dei fondi di farmacovigilanza; l) al sistema delle comunicazioni; m) alla registrazione di sospette reazioni avverse da parte del titolare di MC; n) ai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza del medicinale (PSUR); o) agli obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari; p) alla regolamentazione della procedura d'urgenza». Lo schema di decreto ministeriale ha ricevuto il parere favorevole della

ispettivi (art. 134), che provvede, *inter alia*, a raccogliere e valutare «informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse» e al loro «uso improprio», (art. 129, 2° comma, lett. a); inoltre, all'informatizzazione dei flussi dei dati e allo scambio di informazioni con l'EMA, la Commissione e i competenti organismi degli Stati membri (lett. b); infine, a promuovere, con l'aiuto delle regioni, le segnalazioni spontanee da parte del personale sanitario (lett. d). A ciò si aggiunge il fatto che le regioni, anche d'intesa tra loro, possono collaborare con l'AIFA nello svolgimento delle attività di farmacovigilanza, anche dotandosi di appositi Centri (art. 129, 3° comma), facenti capo al Ministero della salute (art. 92, 2° comma, d.lgs. 193/2006).¹¹⁵

Da parte sua, il titolare dell'AIC deve registrare tutte le reazioni avverse sospette, notificando, entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia, le reazioni avverse gravi all'AIFA (art. 130, 1° comma). In ogni caso, il titolare di AIC deve disporre in maniera stabile di un responsabile per la farmacovigilanza,¹¹⁶ dotato di una serie di requisiti di professionalità (art. 130, 4° comma) e deve comunicare all'AIFA dei rapporti periodici di

Conferenza Stato Regioni il 25 marzo 2015 (Rep. Atti n. 54/CSR), ma le «procedure operative» di farmacovigilanza *ex* comma 344 non risultano ancora pubblicate in G.U.

¹¹⁵ «Il sistema di farmacovigilanza fa capo al Ministero della salute ed è costituito dallo stesso Ministero e dai Centri regionali di farmacovigilanza di cui all'articolo 94».

¹¹⁶ Le competenze del responsabile per la farmacovigilanza sono descritte all'art. 131: «egli assicura: a) l'istituzione ed il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le presunte reazioni avverse comunicate al personale dell'azienda ed agli informatori medico-scientifici, sono raccolte, ordinate e accessibili in un unico luogo; b) che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali, successive all'atto dell'autorizzazione, siano portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica della propria azienda; c) l'elaborazione dei rapporti di cui al comma 5 dell'articolo 130, da sottoporre alle autorità competenti secondo le modalità stabilite dall'AIFA, che tiene conto delle indicazioni dei competenti organismi internazionali e comunitari; d) la trasmissione alla struttura sanitaria di pertinenza delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi o inattese avvenute sul territorio nazionale ricevute direttamente dal segnalatore e non tramite la rete nazionale di farmacovigilanza; e) la trasmissione, in maniera rapida ed esauriente, ad ogni richiesta dell'AIFA, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti i volumi di vendita o di prescrizione dello stesso; f) la presentazione all'AIFA di qualunque altra informazione rilevante ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi relativi ad un medicinale, incluse le appropriate informazioni su studi di sicurezza post-autorizzativi».

aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), che devono includere una valutazione scientifica del rapporto rischio-beneficio associato all'uso del medicinale.

Il sistema nazionale di farmacovigilanza è completato dalle aziende sanitarie locali (ASL), dalle aziende ospedaliere e istituti equiparati, che devono nominare, ciascuno, un responsabile per la farmacovigilanza (art. 132, 1° comma).¹¹⁷ Medici e farmacisti devono segnalare le reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività. Devono inoltre segnalare tutte le reazioni avverse (attese e inattese, gravi e non gravi) che riguardano vaccini e farmaci sotto vigilanza intensiva, inclusi in un apposito elenco redatto da AIFA (art. 132, 4° comma).

Individuati i soggetti coinvolti nelle operazioni di farmacovigilanza, l'art. 132 disciplina il "flusso delle informazioni". I medici devono trasmettere la segnalazione tempestivamente al responsabile della farmacovigilanza della struttura di appartenenza, il quale, previo controllo della completezza e della congruità dei dati, la inserisce entro 7 giorni nella RNF (art. 132, 4° comma). L'AIFA quindi trasmette entro 15 giorni le segnalazioni di reazioni avverse gravi al titolare di AIC, all'EMA e agli altri Stati membri, dando altresì tempestiva notizia al pubblico tramite il suo sito *web* (art. 132, 8° e 9° comma).

L'attività di farmacovigilanza, infine, può portare a una sospensione, revoca o modifica dell'AIC, come previsto all'art. 133.

Le disposizioni del d.lgs. 219/2006 sono assistite da sanzioni amministrative e penali comminate dal titolo IX di tale testo normativo (artt. 141 ss.), che riguardano essenzialmente la produzione e la commercializzazione di farmaci non autorizzati (cioè per i quali l'AIC non sia stata rilasciata o sia stata revocata o sospesa), oltre che in ordine alla violazione degli obblighi di farmacovigilanza (art. 148). L'irrogazione di sanzioni penali (art. 147) o amministrative pecuniarie (art. 148) può essere accompagnata dalla

¹¹⁷ Le strutture private non soggette all'obbligo fanno riferimento al responsabile della FV della ASL territorialmente competente (art. 132, 1° comma). P. MINGHETTI, *La nuova normativa del farmaco. Il decreto legislativo 219/06*, Tecniche Nuove, Milano 2006, p. 130; B. COBERT, *Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance*, Johns & Burtlett, Londra 2012, p. 18; R.D. MANN-E.B. ANDREWS (a cura di), *Pharmacovigilance*, Wiley, 2007, pp. 199 ss.; P. WALLER, *An Introduction to Pharmacovigilance*, Wiley, 2010, p. 128.

disposizione, da parte dell'Agenzia del farmaco, del ritiro del prodotto dal commercio o dalla sua confisca.

L'Agenzia del farmaco, infine, ha dei poteri di intervento diretto in taluni ambiti della regolazione. In particolare, ai sensi dell'art. 143, d.lgs. 129/2006, «può stabilire, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni della comunità europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative a tutti i medicinali o a particolari gruppi di essi, ivi comprese disposizioni sull'etichettatura e sul confezionamento dei medicinali e sulle modalità di prescrizione e di impiego».

B. Fissazione dei prezzi e rimborso

Accanto alle procedure di autorizzazione e sorveglianza post-*marketing* il diritto interno disciplina altresì i meccanismi di fissazione dei prezzi e di rimborso. Al riguardo, le direttive 1989/105/CEE e 2011/24/UE si limitano a stabilire dei principi di trasparenza nelle contrattazioni tra SSN e imprese farmaceutiche, rimettendo per il resto la disciplina di dettaglio alla competenza degli Stati membri.

Per quanto attiene all'ordinamento italiano, in linea di principio è l'AIFA ad avere competenza esclusiva in materia di fissazione dei prezzi dei farmaci al termine di un processo di contrattazione con le imprese produttrici basato su una lunga serie di criteri: tra gli altri, rapporto costo/efficacia, rapporto beneficio/rischio, valutazione dell'impatto economico sul SSN, confronto con i prezzi e i consumi degli altri Stati membri.¹¹⁸

¹¹⁸ La l. 24 novembre 2003, n. 326 stabilisce che dal 1° gennaio 2004 tutti i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale sono determinati mediante contrattazione tra AIFA e aziende farmaceutiche secondo le modalità e i criteri indicati nella Deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3 (*“Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci”*). Nella valutazione dell'efficacia e del prezzo di un farmaco l'AIFA è supportata dal Commissione Tecnico Scientifica e del Comitato Prezzi e Rimborso e dei dati dei consumi e della spesa farmaceutica forniti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). All'AIFA spetta, inoltre, il mantenimento dell'equilibrio economico relativo al tetto fissato per la spesa farmaceutica convenzionata e ospedaliera, mediante opportune misure di ripiano in caso di sfioramento (*pay back* e incentivazione all'impiego di medicinali generici). È, infine, attivo un Sistema di negoziazione dei prezzi *on line* per le imprese che devono fornire la documentazione necessaria alla negoziazione per il prezzo e il rimborso di un medicinale e attraverso

Già questa lista di criteri introduce il tema dei meccanismi di rimborso dei farmaci. Il sistema italiano si ispira a un modello di stampo universalistico e solidaristico in cui, in linea di massima, i singoli Sistemi Sanitari Regionali (SSR) sostengono per intero i costi dei farmaci essenziali e “salvavita”.¹¹⁹ Più precisamente, l’AIFA classifica in un apposito prontuario¹²⁰ i farmaci commercializzati in Italia in tre fasce di rimborsabilità: la fascia A comprende i farmaci essenziali e per le malattie croniche, che sono rimborsati integralmente dai SSR, salva la possibilità per le regioni di introdurre forme di compartecipazione alla spesa (*ticket*); la fascia H, invece, comprende i farmaci di esclusivo impiego ospedaliero, che sono rimborsati solo laddove siano utilizzati in tale ambito; la fascia C, infine, comprende *de residuo* i farmaci a carico dei pazienti.¹²¹ Il sistema è completato dalle “liste di trasparenza” dell’AIFA. Si tratta di documenti aggiornati mensilmente che contengono la lista dei farmaci generici, individuabili a partire dal principio attivo o dal nome commerciale, allo scopo di informare i cittadini sulla confezione con il prezzo più basso. Il farmacista deve informare il paziente

il quale le stesse aziende possono monitorare l’avanzamento della procedura negoziale (AIFA, *Negoziazione e rimborsabilità*, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/negoziazione-e-rimborsabilit%C3%A0>). V. anche R. GIORGETTI, *Legislazione e organizzazione del servizio sanitario*, Maggioli, Rimini 2010, p. 182; V. SILANO, *Medicinali di uso umano: aspetti economici, normativi, procedurali e tecnici*, Tecniche Nuove, Milano 2001, p. 492; M. AUTERI, *Il mercato del farmaco. Tra andamenti e prospettive*, Libreriauniversitaria ed., Padova 2013, p. 77; G. PELLISERO, -A. MINGARDI (a cura di), *Eppur si muove: come cambia la sanità in Europa, tra pubblico e privato*, IBL, Torino 2010, p. 85; C. BOTTARI (a cura di), *Disciplina degli acquisti di servizi e beni nelle aziende sanitarie*, Maggioli, Rimini 2013, p. 145.

¹¹⁹ In letteratura, comunque, è frequente la constatazione che le riforme promosse a partire dagli anni Novanta abbiano introdotto, per il SSN, un modello universalistico-solidaristico di tipo più «selettivo» e «condizionato» rispetto all’impostazione originaria della legge istitutiva (l. 23 dicembre 1978, n. 833): v., *ex multis*, C. CIPOLLA (a cura di), *Dopo l’aziendalizzazione. Nuove strategie di governance in sanità, Salute e società*, 1/2002, p. 116; AA. VV., *Italia 150 anni: popolazione, welfare, scienza e società*, Gangemi, Roma 2011, p. 95; M. NICOLAI (a cura di), *Primo rapporto sulla finanza pubblica. Finanza pubblica e federalismo*, Maggioli, Rimini 2012, p. 172; R. GIORGETTI, *Legislazione e organizzazione del servizio sanitario*, Maggioli, Rimini 2010, p. 17.

¹²⁰ Per il prontuario farmaceutico AIFA 2015 v. www.pronutariofarmaceutico.it

¹²¹ Camera deputati, farmaci e spesa farmaceutica. Fino al 1 luglio 2001 era prevista anche una fascia B, a parziale carico del SSN, che comprendeva farmaci non essenziali ma di rilevante interesse terapeutico. Con la legge 311/2004 (legge Finanziaria 2005) è stata individuata una nuova fascia di medicinali, la C-bis, che comprende i medicinali non soggetti a ricetta medica con accesso alla pubblicità al pubblico, cioè i medicinali di automedicazione. I medicinali della fascia C-bis sono a totale carico del paziente.

dell'esistenza di un farmaco equivalente meno caro, purché il medico non abbia esplicitamente prescritto la "non sostituibilità" della medicina (art. 11, 12° comma, l. 24 marzo 2012, n. 27).¹²² In tal caso, come nell'ipotesi in cui il paziente esiga comunque il farmaco dal prezzo più alto, la differenza di prezzo resta, tuttavia, a carico di quest'ultimo (art. 11, 12° comma, d.l. 24 gennaio 2012, convertito in l. 24 marzo 2012, n. 27).

C. La pubblicità tra promozione e informazione

Anche la pubblicità dei farmaci è regolata dal d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219 e successive modifiche, agli artt. 113-128 (titolo VIII), in attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

L'art. 113 del decreto, sostanzialmente riproducendo l'art. 86 della direttiva, prevede che «ai fini del presente titolo si intende per "pubblicità dei medicinali" qualsiasi azione d'informazione, di ricerca della clientela o di incitamento, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali; essa comprende in particolare quanto segue: la pubblicità dei medicinali presso il pubblico, la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriberli o a fornirli, la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, la fornitura di campioni di medicinali, l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi pecuniari o in natura, ad eccezione di oggetti di valore intrinseco trascurabile, il patrocinio di riunioni promozionali [...], il patrocinio dei congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione». Fermo restando il divieto di pubblicizzare presso il pubblico i medicinali soggetti a prescrizione (art. 115, 2° comma), l'art. 114 fissa i principi fondamentali in materia di pubblicità: essa può avere

¹²² Per le liste di trasparenza aggiornate al 15 maggio 2015 v. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>. Questo elenco ha acquisito importanza soprattutto dopo l'agosto del 2012, quando la *spending review* "bis" operata dal Governo Monti ha imposto ai medici di indicare sulla ricetta solo il nome della molecola e non il nome commerciale del farmaco (art. 15, comma 11-bis, d.l. 6 luglio 2012, n. 95, convertito in l. 7 agosto 2012).

ad oggetto solo medicinali per i quali sia rilasciata un'AIC (art. 114, 1° comma), deve essere conforme al RCP (2° comma), deve essere tesa a favorire un uso ragionevole del prodotto e non può essere ingannevole (3° comma). L'art. 120 provvede poi a prevedere una serie di disposizioni in materia di pubblicità ai medici, mentre gli artt. successivi disciplinano altri aspetti particolari, come il ruolo degli informatori (art. 122), la concessione di premi (art. 123), l'organizzazione di congressi (art. 124).

Al fenomeno degli integratori alimentari non medicinali si applica, invece, il disposto del d.lgs. 21 maggio 2004, n. 169, di attuazione della direttiva 2002/46/CE, che in particolare pone taluni divieti in ordine alle informazioni contenute nell'etichetta del prodotto (art. 6, d.lgs. 169/2004) e nei messaggi pubblicitari (art. 7, ivi).¹²³

D. Disciplina degli usi *off-label* (e meccanismi di rimborso)

Per quanto riguarda la disciplina degli usi fuori registrazione in vigore nel nostro Paese, i riferimenti normativi principali sono due.

Il primo (in ordine di tempo) è l'art. 1, 4° comma, d.l. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito in l. 23 dicembre 1996, n. 648, secondo cui «qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica».

¹²³ A. GERMANÒ *et alii*, *Diritto agroalimentare: Le regole del mercato degli alimenti e dell'informazione alimentare*, Giappichelli, Torino 2014, p. 184; S. MASINI, *Corso di diritto alimentare*, Giuffrè, Milano 2011, p. 99; R. PAOLETTI *et alii*, *Indicazioni nutrizionali e sulla salute in materia di alimenti nell'Unione Europea*, Tecniche Nuove, Milano 2010, p. 9; M. DONA, *Pubblicità, pratiche commerciali e contratti nel Codice del Consumo*, Wolters Kluwer, Milano 2008, p. 32.

Per quel che interessa ai nostri fini, la disposizione presuppone pacificamente che sia possibile impiegare un farmaco per un'indicazione diversa da quella autorizzata. I farmaci usati fuori registrazione, tuttavia, sono rimborsati dal SSN solo se sono contemplati in un apposito elenco curato originariamente dalla Commissione unica del farmaco, poi sostituita nel 2003-2004 dall'AIFA (c.d. lista 648 dalla numerazione della legge). Nel nostro ordinamento, pertanto, la pratica delle prescrizioni fuori registrazione viene presa in considerazione per la prima volta dal punto di vista dei meccanismi di rimborso. Ritroveremo questa attenzione per i profili legati alla spesa sanitaria anche negli altri sistemi nazionali presi in considerazione (*infra*, III, IV).

Il secondo riferimento normativo è dato, invece, dall'art. 3, 2° comma, d.l. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in l. 8 aprile 1998, n. 94 (c.d. legge Di Bella),¹²⁴ ai sensi del quale «in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale».

La disposizione elenca i requisiti per la prescrizione fuori etichetta di un farmaco. Ciò è possibile quando il paziente non può essere trattato in maniera utile attraverso la prescrizione *on-label* di altro farmaco. In tal caso, il medico ha la facoltà di effettuare una prescrizione *off-label*, purché tale impiego sia documentato, cioè noto e attestato da pubblicazioni scientifiche internazionalmente riconosciute. Il medico deve comunque acquisire il

¹²⁴ Per un commento v. M. CICALA, “Caso di Bella” e diritto alla salute, in *Corriere giur.*, 1998, pp. 501 ss.

consenso libero e informato del paziente, e si assume la responsabilità della prescrizione fuori registrazione. Si tratta di una eccezione alla regola generale che impone al medico di attenersi, nella prescrizione di medicinali industrialmente prodotti, alle indicazioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio (art. 3, 1° comma, ivi).

Successivamente, l'art. 3, secondo comma, d.l. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in l. 8 aprile 1998, n. 94 è stato oggetto di un duplice intervento normativo.

In primo luogo, l'art. 1, comma 796, lett. z, l. 27 dicembre 2006, n. 296 (c.d. legge finanziaria 2007), prevede che «la disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento. Il ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni [...] Le regioni provvedono ad adottare entro il 28 febbraio 2007 disposizioni per le aziende sanitarie locali, per le aziende ospedaliere, per le aziende ospedaliere universitarie e per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla presente lettera, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale». La disposizione prevede, in altri termini, una responsabilità di tipo amministrativo per chi, oltre una certa soglia quantitativa, individuata attraverso la clausola flessibile dell'«uso diffuso e sistematico», prescrive fuori registrazione farmaci rimborsati dal SSN per usi per i quali sono già stati approvati altri farmaci (*on-label*). La norma non sembra aver avuto un particolare impatto pratico, dato che non si riscontrano ad oggi applicazioni operative della stessa.

In secondo luogo, e più significativamente, l'art. 2, comma 348, l. 24 dicembre 2007, n. 244 (c.d. legge finanziaria 2008) dispone che «è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda».¹²⁵ La norma interviene direttamente sui requisiti delle prescrizioni fuori registrazione. Secondo parte della dottrina, la disposizione in parola avrebbe implicitamente abrogato il requisito delle “pubblicazioni scientifiche” di cui alla legge Di Bella;¹²⁶ altri, invece, sono dell'opinione che la legge finanziaria 2008 abbia introdotto un requisito aggiuntivo, conservando i requisiti già previsti in precedenza.¹²⁷

Gli ulteriori sviluppi della normativa hanno poi interessato, essenzialmente, i meccanismi di rimborso e sono stati innescati dal caso *Avastin Lucentis*, che ha avuto, come in passato la vicenda Di Bella,¹²⁸ un certo clamore mediatico. Come si vedrà in maniera più puntuale *infra*, 3, l'AGCM con provvedimento del 27 febbraio 2014 accertava che le imprese farmaceutiche *Roche* e *Novartis* avevano per anni svolto un'intesa anticoncorrenziale ai sensi dell'art. 101 TFUE, volta alla differenziazione artificiosa dei farmaci *Avastin* e *Lucentis*, attraverso la manipolazione della percezione dei rischi legati all'uso *off-label* di *Avastin* in ambito oftalmico; un uso fuori registrazione ampiamente diffuso che, però, non aveva mai indotto l'impresa produttrice a chiedere l'AIC. Una scelta commerciale difficilmente comprensibile, questa,

¹²⁵ Nella sperimentazione clinica si susseguono tre fasi: la fase 1, in cui è determinata la dose massima che può essere somministrata per un certo periodo di tempo; fase 2, in cui viene preliminarmente valutata l'efficacia del farmaco; fase 3, per stabilire il rapporto beneficio-rischio e, quindi, il ruolo del nuovo farmaco nella terapia; segue, infine, una fase 4 che avviene dopo la commercializzazione e in cui vengono monitorati gli effetti tossici del farmaco (COMITATO ITALIANO DI BIOETICA, *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non-inferiorità*, 24 aprile 2009).

¹²⁶ F. MASSIMINO, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali*, cit., p. 1107.

¹²⁷ B. GUIDI-L. NOCCO, *The Debate Concerning The Off-Label Prescriptions Of Drugs: A Comparison Between Italian And U.S. Law*, in *Opinio juris et comp.*, vol. 1/2011, paper n. 1, p. 16.

¹²⁸ V. nota 124.

se non come parte di una concertazione più generale e documentata, mirante alla massimizzazione dei profitti e alla spartizione artificiale del mercato farmaceutico.

In un primo momento l'art. 3, comma 4-*bis* d.l. 20 marzo 2014, n. 36, come reazione (invero spuntata) a simili abusi, attribuiva in capo all'AIFA il potere di registrare, per così dire, *ex officio* un farmaco per un utilizzo diverso da quello approvato laddove si ravvisasse un "motivato interesse pubblico all'utilizzo", consentendo comunque al titolare di AIC di opporsi anche immotivatamente alla registrazione "d'ufficio"; nel qual caso l'AIFA ne fornisce informazione sul sito istituzionale.

La previsione pertanto presupponeva, da parte dell'impresa farmaceutica, un obbligo di motivazione dell'opposizione alla registrazione; il quale, però, aveva come limitatissima sanzione un mero obbligo informativo in capo all'Agenzia del farmaco. Tale pubblicazione certo avrebbe potuto danneggiare l'impresa opponente a livello di immagine e soprattutto di riservatezza commerciale. Si capisce, tuttavia, come il potere di registrazione dell'AIFA fosse nel complesso un'arma spuntata rispetto al tentativo di comprimere la discrezionalità del titolare di AIC, cui era pur sempre riconosciuto un potere di opposizione immotivata. D'altronde, si trattava di una soluzione giustificabile. In effetti, l'imposizione di un obbligo "forte" di motivazione all'opposizione o, a maggior ragione, di un potere di registrazione che addirittura prescindesse dal consenso del titolare AIC, si sarebbe risolta in una lesione irragionevole della libera iniziativa economica privata, a fronte di un generico richiamo all'"interesse pubblico".

Il successivo comma 4-*ter*, poi, in stretta connessione con il 4-*bis*, consentiva all'AIFA di inserire la nuova indicazione nella lista degli usi erogabili a carico del SSN, anche in presenza di alternative terapeutiche tra i farmaci già autorizzati. L'inserimento nella lista era subordinato, tuttavia, a un giudizio positivo di sicurezza ed efficacia rispetto a medicinali già approvati, (anche) alla luce di sperimentazioni e ricerche della comunità scientifica, e della "relativa onerosità" del farmaco autorizzato per il SSN. Non solo, dunque, si consentiva all'AIFA di registrare un uso non autorizzato (in assenza di opposizione da parte del titolare di AIC), ma l'Agenzia poteva anche

riconoscerne la rimborsabilità, purché il farmaco fosse meno oneroso rispetto ad altri medicinali già approvati e non meno sicuro.

Con la legge di conversione 16 maggio 2014, n. 79 le disposizioni del decreto legge sono completamente snaturate. Viene, infatti, rimosso il (debole) potere dell'AIFA di imporre la registrazione del farmaco per usi diversi da quelli contemplati nell'AIC; inoltre, il regime di rimborsabilità viene profondamente modificato. Il nuovo comma 4-*bis*, in effetti, prevede che, anche laddove sussista un'alternativa terapeutica, l'AIFA, previa valutazione, inserisce nell'elenco dei farmaci rimborsabili «i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza». Dopo l'inserimento nell'elenco, prosegue la disposizione, l'AIFA «attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni».

Come è stato giustamente notato,¹²⁹ *prima facie* i requisiti di rimborsabilità dei farmaci usati *off-label* sono paradossalmente meno stringenti di quelli richiesti per l'uso fuori registrazione *tout court* ai sensi dell'art. 3, 2° comma, d.l. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in l. 8 aprile 1998, n. 94. Ai fini del rimborso, infatti, si chiede che l'indicazione diversa da quella autorizzata sia attestata da ricerche mediche nazionali e internazionali;¹³⁰ ma viene espressamente meno il requisito della residualità del trattamento *off-label* («anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati...»). Questo inciso amplia a tal punto l'ambito applicativo del nuovo comma 4-*bis* rispetto alla legge Di Bella che poco servono a circoscriverne la portata gli unici requisiti aggiuntivi dell'*off-label*

¹²⁹ G. COMANDÈ-L. NOCCO, «Hard cases make bad law». o no? l'antitrust, il caso *avastin-lucentis* ed i farmaci *off-label*, in *Riv. it. med. legale*, 2014, p. 787. V. anche A.P. CAPUTI, *Prescrizione off-label. Normative e applicazioni*, Seed, Torino 2011, p. 19; D. CAVALLA, *Off-label Prescribing: Justifying Unapproved Medicine*, Wiley, 2015, p. 107; G. LUCIGNANI, *Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci: Normative e procedure*, Springer, Milano 2013, p. 161; M. ZANA, *Ai limiti della responsabilità medica: l'uso off label di farmaci*, in AA. VV., *Liber amicorum per Francesco D. Busnelli*, vol. 1, Giuffrè, Milano 2008, p. 739.

¹³⁰ Ai sensi dell'art. 2, comma 348, L. 24 dicembre 2007, n. 244 (legge finanziaria 2008), l'eventuale prescrizione *off-label* si basi almeno su «dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda».

rimborsabile (cioè la considerazione di criteri di appropriatezza economica e la valutazione dell'AIFA).

Vero è che il paradosso di questa lettura *prima facie* può essere superato attraverso un'interpretazione sistematica delle disposizioni in esame, per cui «una prescrizione *off-label* [può] essere tanto legittimamente effettuata quanto rimborsata dal SSN [...] nel solo caso in cui, pur eventualmente esistendo in astratto “altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati”, il medico prescrittore attesti “che il paziente non possa essere utilmente trattato” con questi ultimi».¹³¹ Ma è altrettanto vero che la disciplina italiana complessiva degli usi *off-label* desta perplessità. Infatti, i requisiti scientifici delle prescrizioni fuori etichetta sono del tutto generici. Soprattutto, il riferimento ai criteri di economicità e appropriatezza ai fini dell'«*off-label* rimborsabile» introduce una commistione difficilmente gestibile tra lo scopo di contenere la spesa sanitaria e il dovere del medico, deontologico prima ancora che giuridico, di perseguire, nella prescrizione dei farmaci, anzitutto il benessere del paziente.¹³²

In proposito, occorre fare riferimento anche alle disposizioni del nuovo Codice di deontologia medica (2014), «fondato sui principi di libertà, indipendenza, autonomia e responsabilità» dell'esercizio della professione medica (art. 4). L'art. 13 prevede, infatti, che «il medico può prescrivere farmaci [...] per indicazioni o dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi».¹³³

III. Germania

¹³¹ G. COMANDÉ -L. NOCCO, «*Hard cases make bad law*», cit., p. 787.

¹³² P. BOGAERT-A. SCHWABL, *Cost considerations should not drive off-label drug use in the EU*, in *SCRIP Regulatory Affairs* [internet], giugno 2012, disponibile a: https://www.cov.com/~media/files/corporate/publications/2012/06/cost_considerations_should_not_drive_off-label_drug_use_in_eu.ashx; K.T. ADAMS, *The Off-Label Conundrum*, in *Biotechnology Healthcare*, 2006, aprile, pp. 27-34; BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, *Medical Ethics Today: The BMA's Handbook of Ethics and Law* [ebook], cap. “*Prescribing drugs off-label for economic reasons*”, Wiley, 2012.

¹³³ S. PATUZZO, *Storia del codice italiano di deontologia medica. Dalle origini ai giorni nostri*, Minerva Medica, Torino 2014, p. 171; L. BENCI, *La prescrizione e la somministrazione di farmaci. Responsabilità giuridica e deontologica*, Firenze 2014, p. 216; M. TAVANI *et alii*, *Manuale di deontologia medica*, Giuffrè, Milano 2007, p. 533.

A. Autorizzazione e farmacovigilanza

La normativa tedesca in materia di autorizzazione e farmacovigilanza è recata dalla c.d. legge dei farmaci, 12 dicembre 2005 (*Arzneimittelgesetz*, AMG) e successive modifiche, in particolare l'art. 2a, legge 27 marzo 2014. Con riguardo alla fase di autorizzazione (cap. IV, § 21 ss.),¹³⁴ la relativa richiesta deve provenire dall'«imprenditore farmaceutico» (§ 21, comma 3), il quale è tenuto a presentare all'autorità competente (comunitaria o nazionale-federale a seconda dei casi) una lunga serie di informazioni (§ 22), tra le quali: la denominazione della società produttrice; il nome del farmaco; i costituenti; effetti e indicazioni terapeutiche; effetti avversi e collaterali; i risultati dei test farmacologici e tossicologici (§ 22, comma 2); il riassunto delle caratteristiche del prodotto (§ 22, comma 7). Il § 25 poi disciplina la decisione sull'AIC, elencando le ipotesi tassative in cui l'autorizzazione può essere negata dalla più alta autorità federale competente: *inter alia*, mancanza della documentazione necessaria, test insufficienti, produzione non conforme a norme o standard riconosciuti, rapporto rischio-beneficio sfavorevole. A *contrario*, si ricavano da questo elenco i requisiti per la concessione dell'AIC, che viene rilasciata se il controllo dei documenti e l'eventuale attività ispettiva di esperti hanno esito positivo (§ 25, comma 5). Il rilascio dell'autorizzazione, tuttavia, fa salva la responsabilità civile e penale dell'imprenditore farmaceutico (§ 25, comma 10).

Con riferimento, invece, alla fase di farmacovigilanza (cap. X, § 62 ss.),¹³⁵ il sistema fa capo all'autorità federale, che ha il compito di registrare e valutare i rischi associati alla somministrazione di farmaci, in particolare le reazioni avverse, cooperando con l'OMS, l'EMA, le agenzie nazionali di altri Stati, e i centri locali di farmacovigilanza, curando anche l'informazione del pubblico (§ 62, comma 1). Nel caso di farmaci per uso umano, l'agenzia federale deve

¹³⁴ M. FAGAN (a cura di), *Drug Safety for Marketed Drugs*, Network Pharma, 2006, p. 12; AA. VV., *Germany Healthcare Sector Organization*, vol. 1, IBP, 2015, p. 181; A. SASSON, *Medical Biotechnology: Achievements, Prospects and Perceptions*, U.N. University, New York 2005, pp. 6-7; H. VOGEL *et alii* (a cura di), *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*, Springer, 2011, p. 102.

¹³⁵ R.D. MANN *et alii* (a cura di), *Pharmacovigilance*, Wiley, 2007, pp. 227 ss.; P.K. AGARWAL, *An Insight to Pharmacovigilance: A Global Perspective*, Mitosis Int., New Delhi 2013, p. 7.

trasmettere ogni reazione avversa seria all'EMA (e, se necessario, anche al titolare di AIC) entro 15 giorni, mentre per le reazioni avverse non gravi il termine è di 90 giorni (§ 62, comma 3). Le segnalazioni possono provenire da medici e pazienti, anche in forma elettronica; ma è la posizione del titolare di AIC ad essere più dettagliatamente disciplinata. Quest'ultimo, infatti, deve istituire un sistema di farmacovigilanza, e non può informare il pubblico prima la previa o contestuale notifica all'EMA, alla Commissione e all'agenzia federale. Le informazioni devono comunque essere oggettive e non fuorvianti (§ 63b). Oltre agli obblighi di segnalazione sopra accennati il titolare di AIC deve trasmettere delle relazioni periodiche sulla sicurezza del farmaco all'agenzia federale. Quest'ultima verifica tali relazioni per verificare se sono presenti nuovi rischi o se i rischi sono cambiati o se il rapporto rischio-beneficio è mutato, e assume le misure necessarie (§ 63d). Le disposizioni dell'AMG sono assistite da una serie di sanzioni penali (§§ 95-96) e amministrative (§ 97), comminate dal XVII capitolo di tale testo normativo, che riguardano essenzialmente le ipotesi di produzione o commercializzazione di farmaci non autorizzati, oltre che le violazioni degli obblighi di farmacovigilanza (§ 97). Infine, il Comitato congiunto federale ha dei poteri di intervento diretto in taluni ambiti della regolazione. In particolare, ai sensi del § 69 AMG, «the competent authorities shall issue the necessary directives to rectify any offences which have been identified and to prevent offences in the future».

B. Fissazione dei prezzi e rimborso

Se la formazione dei prezzi dei farmaci in Germania è liberalizzata, alquanto articolati sono, invece, i meccanismi di rimborso.

A valle, se il medico prescrivente non stabilisce la “non sostituibilità” del farmaco, allora il farmacista deve offrire al paziente il prodotto equivalente oggetto di un contratto di rimborso tra produttore e assicuratore.¹³⁶ In mancanza, deve offrire uno dei tre farmaci meno cari con il medesimo principio attivo.

¹³⁶ V. PARIS-E. DOCTEUR, *Pharmaceutical Pricing And Reimbursement Policies In Germany*, OECD working paper n. 9, 21 ottobre 2008, p. 20.

In generale, fuori da contratti *ad hoc*, il sistema di rimborso si basa sul meccanismo dei prezzi di riferimento.¹³⁷ Il Comitato Congiunto Federale è responsabile per la creazione di gruppi di prezzi di riferimento, che sono insiemi di farmaci sostituibili in un certo mercato terapeutico (cioè per la cura di una medesima patologia). Quindi, l'Associazione Federale dei Fondi delle Assicurazioni Sanitarie definisce i prezzi unitari di riferimento, che costituiscono il rimborso massimo, attraverso un calcolo basato sui prezzi di mercato dell'anno precedente, periodicamente revisionato. La fissazione del prezzo di riferimento si combina con un sistema di co-pagamento, in base al quale i pazienti generalmente sostengono una parte del prezzo di mercato del farmaco, tra un minimo di 5 a un massimo di 10 euro, cui si aggiunge l'eventuale differenza tra prezzo di vendita e prezzo di riferimento. Peraltro, dal 2006 sono state introdotte delle esenzioni dal co-pagamento per determinati farmaci.¹³⁸

C. La pubblicità tra promozione e informazione

In Germania la disciplina di attuazione della direttiva del 2001 con riguardo alla pubblicità dei farmaci è contenuta nella legge sulla pubblicità in campo farmaceutico (HWG). L'HWG non definisce legalmente la nozione di pubblicità, per cui occorre fare riferimento alla giurisprudenza che accede a una definizione amplissima. Infatti, qualsiasi informazione comunicata dall'impresa farmaceutica al pubblico per promuovere l'uso di un farmaco rientra nella nozione e va, dunque, soggetta alla disciplina del HWG.¹³⁹ È vietata anche in Germania la pubblicità di farmaci da prescrizione al

¹³⁷ A. HERR-M. SUPLIET, *Co-Payment Exemptions and Reference Prices: an Empirical Study of Pharmaceutical Prices in Germany*, HEDGE, Università di York, luglio 2012, pp. 4-6. Disponibile a: http://www.york.ac.uk/media/economics/documents/herc/wp/11_18.pdf

¹³⁸ EAD., *Pharmaceutical Prices under Regulation: Tiered Co-payments and Reference Pricing in Germany*, Dusseldorf Institute for Competition Economics, discussion paper n. 48, aprile 2012, pp. 6-7. Disponibile a: http://www.dice.hhu.de/fileadmin/redaktion/Fakultaeten/Wirtschaftswissenschaftliche_Fakultaet/DICE/Discussion_Paper/048_Herr_Supliet.pdf

¹³⁹ T. RAPPLE-F. PFLUGER, *Germany*, in *Promoting Medical Products Globally – Handbook of Pharma and MedTech Compliance*, Baker & MacKenzie, Chicago 2012, pp. 3-7. Disponibile a: <http://www.bakermckenzie.com/files/Uploads/Documents/Global%20Pharmaceuticals/Germany.pdf>

pubblico. Nei rapporti con i medici, invece, si stabilisce un divieto generale per le imprese farmaceutiche di fare doni (a meno che non siano di modesto valore) o offrire incentivi finanziari agli stessi (§7 (1) HWG). È possibile, al contrario, organizzare seminari o convegni rimborsando i medici, purché il servizio offerto non sia esagerato (§7 (2) HWG). Interessante è la disposizione del §3a, in base alla quale l'impresa può informare i medici con studi non considerati nel RCP soltanto se questi non si contraddicono. È in ogni caso esclusa, ai sensi della medesima disposizione, l'informazione ai medici con studi che possono indicare un uso *off-label*.

Al fenomeno degli integratori alimentari non medicinali si applica invece l'ordinanza sugli integratori del 24 maggio 2004 (*Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel*, NemV), in attuazione della direttiva 2002/46/CE con limitazioni specifiche in materia di etichettatura e pubblicità (§ 4, NemV).¹⁴⁰

D. Disciplina degli usi *off-label* (e meccanismi di rimborso)

L'uso fuori registrazione di farmaci non trova in Germania un'espressa disciplina legislativa. Si ritiene comunque pacifico che rientri nella discrezionalità terapeutica del medico la facoltà di prescrivere un farmaco anche per un uso non contemplato nell'AIC.¹⁴¹ Tuttavia, il fenomeno è preso in considerazione dalla legislazione sociale tedesca, in particolare sotto il profilo del rimborso a carico del SSN.

In effetti, il rimborso di un farmaco prescritto *off-label* è consentito solo in casi eccezionali.

La prima ipotesi di rimborsabilità si ha quando l'indicazione *de qua* è contenuta nell'appendice VI della "lista farmaceutica", redatta dal Comitato congiunto federale sulla base del parere di una commissione di esperti nominata dal Ministero della Salute presso l'Istituto Federale per i Farmaci e

¹⁴⁰ C.M. HASLER, *Regulation of Functional Foods and Nutraceuticals: A Global Perspective*, Blackwell, Oxford 2005, p. 312; K. GUTMAN, *The Constitutional Foundations of European Contract Law: A Comparative Analysis*, Oxford University Press, 2014, p. 334; G.P. WEBB, *Dietary Supplements and Functional Foods*, Blackwell, Oxford 2006, p. 164.

¹⁴¹ S. OBERMANN, *Off-Label Use of Medicines – General Aspects, Challenges and Strategies*, Master of Drug Regulatory Affairs, Bonn 2013, pp. 16-18. Disponibile a: http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_obermann_s.pdf

i Dispositivi Medici. Il titolare di AIC deve prestare il proprio consenso alla rimborsabilità del trattamento fuori registrazione (§ 35c, comma 1, SGB).

Un secondo caso è quello dell'uso *off-label* nell'ambito di un *trial* clinico cui il Comitato congiunto federale non si sia opposto (§ 35c, comma 2, SGB).

Una terza ipotesi, invece, è stata enucleata dalla giurisprudenza. Infatti, secondo l'insegnamento della Corte sociale federale del 2002,¹⁴² anche laddove non siano soddisfatti i casi precedenti, il trattamento fuori registrazione può essere rimborsato al ricorrere di tre requisiti cumulativi. In primo luogo, la prescrizione deve essere rivolta al trattamento di una malattia mortale o che incida significativamente sulla qualità della vita. In secondo luogo, non deve essere disponibile alternativa terapeutica. In terzo luogo, il trattamento deve avere una ragionevole *chance* di successo, nel senso che devono essere disponibili dei risultati che mostrano che il farmaco potrebbe venire autorizzato anche per quell'utilizzo. L'ultima condizione è soddisfatta, alternativamente, se il produttore ha già fatto richiesta per un'estensione dell'AIC e i risultati dei *trial* di fase tre mostrano effetti benefici rilevanti a fronte di rischi accettabili; oppure se, fuori dalla procedura di autorizzazione, sono disponibili pubblicazioni che attestano in maniera scientificamente valida che il prodotto potrebbe essere autorizzato anche per quel determinato utilizzo e se esiste consenso tra gli esperti.¹⁴³

In verità, la Corte costituzionale federale è intervenuta in senso estensivo nel 2005,¹⁴⁴ affermando che l'impostazione della giurisprudenza precedente era talmente restrittiva da contrastare con la Legge Fondamentale e i diritti ivi riconosciuti. Per questo, la Corte costituzionale ha statuito che i costi dei trattamenti *off-label* devono essere coperti dal SSN anche laddove sussistano deboli indicazioni di efficacia. La giurisprudenza della Corte sociale federale, sulla base di tali indicazioni della Corte costituzionale, ha poi

¹⁴² BSG (Corte Sociale Federale), 19 marzo 2002, B1 KR 37/00 R (c.d. caso "Sandoglobulin").

¹⁴³ N. DITSCH *et alii*, *Off-label use in Germany*, in *Eur. J. Med. Research*, 2011, 1, pp. 7-12.

¹⁴⁴ BVerfG (Corte Costituzionale Federale), 6 dicembre 2005, 1 BvR 347/98 (c.d. caso "Nikolaus-Beschluss"), in *Journal of the International Institute for Law and Medicine*, 2014, p. 291.

progressivamente esteso l'ambito di rimborsabilità e prescrivibilità fuori etichetta dei farmaci.¹⁴⁵

IV. Regno Unito

A. Autorizzazione e farmacovigilanza

La normativa inglese in materia di autorizzazione e farmacovigilanza è recata dallo *Human Medicines Regulations* (2012).

Con riguardo alla fase di autorizzazione (parti 4 e 5, 46 ss.), dopo aver stabilito i requisiti per la richiesta di AIC (48 ss.), le *Regulations* descrivono nel dettaglio la procedura di autorizzazione. L'autorità competente, cioè la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, accoglie o rigetta la domanda entro 210 giorni dal momento in cui la richiesta è presentata all'Agenzia (58(1)). L'AIC è rilasciata se, sulla base della richiesta e della documentazione di accompagnamento, il richiedente ha stabilito l'efficacia terapeutica del prodotto; gli effetti terapeutici benefici del prodotto superano i rischi per la salute del paziente o del pubblico; il materiale di accompagnamento è completo ai sensi delle regolazioni 49-55; la composizione quantitativa e qualitativa del prodotto corrisponde a quella indicata nella richiesta (58(4), lett. *a-d*).

Con riferimento, invece, alla fase di farmacovigilanza (parte 11, 177 ss.), il sistema fa capo all'Agenzia competente per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Essa deve, *inter alia*, incoraggiare le segnalazioni delle reazioni avverse sospette, facilitare le segnalazioni e informare il pubblico (178). Più nello specifico, deve raccogliere le informazioni sui rischi che il medicinale comporta per la salute dei pazienti o per la salute pubblica, valutando le informazioni raccolte e assumendo le misure necessarie per

¹⁴⁵ Ad oggi in Germania il medicinale prescritto *off-label* può essere rimborsato se è oggetto di una "necessità urgente", se non sono disponibili alternative autorizzate e se sono presenti indicazioni di efficacia. L'ultima condizione è soddisfatta se la legislazione farmaceutica è rispettata; se viene effettuata un'analisi generale e specifica del rapporto rischio-beneficio; infine, se la documentazione è sufficiente e il paziente ha prestato il suo consenso al trattamento (BSG, 4 aprile 2006, B 1 KR 7/05 R).

prevenire o minimizzare o rischi associati al farmaco (179(2), lett. *a-b*). Essa deve inoltre fare rapporto periodicamente alla Commissione europea (180).

Da parte sua, il titolare di AIC deve adottare un sistema di farmacovigilanza, avendo stabilmente a disposizione una persona appositamente incaricata, predisponendo un sistema di gestione dei rischi (per verificare se ci sono nuovi rischi, se i rischi sono cambiati oppure se il rapporto rischio-beneficio è mutato) e tenendo le informazioni rilevanti a disposizione dell'Agenzia (182(2), lett. *a-e*). Quest'ultima, ricevute le segnalazioni da medici o pazienti, deve comunicarle all'EMA (inoltrandole a *Eudravigilance*) entro 15 o 90 giorni a seconda che abbiano ad oggetto reazioni avverse gravi o non gravi (186(1), lett. *d-e*). Il titolare di AIC deve registrare tutte le segnalazioni provenienti da medici o pazienti o che siano emerse nell'ambito di uno studio post-autorizzazione (187(1), lett. *a-b*), inoltrando tali segnalazioni a *Eudravigilance* entro 15 o 90 giorni a seconda dei casi. Il titolare di AIC, peraltro, non è obbligato a relazionare sulle reazioni avverse relative a un farmaco che contiene un principio attivo monitorato ai sensi dell'art. 27, regolamento (CE) 726/2004; né sulle reazioni avverse riportate nella letteratura medica monitorata ai sensi del medesimo articolo. Deve, invece, monitorare letteratura medica diversa in cerca di reazioni avverse sospette, registrandole e comunicandole secondo i principi generali (188(4), lett. *a-b*).

L'agenzia nazionale, da parte sua, deve monitorare *Eudravigilance* per verificare se ci sono cambiamenti rilevanti (nuovi rischi, cambiamento dei rischi, mutamento del rapporto rischio-beneficio), dandone notizia a EMA (189). Analogamente, il titolare di AIC deve informare l'EMA e l'agenzia nazionale senza ritardo se rileva un cambiamento rilevante relativo al prodotto commercializzato. In ogni caso deve presentare dei rapporti periodici sulla sicurezza del prodotto, con particolare riguardo al rapporto rischi-benefici associato al farmaco in questione, da inoltrare all'EMA (191).

Le disposizioni dello *Human Medicines Regulations* (2012) sono assistite da sanzioni penali e amministrative di volta in volta previste per i singoli istituti o fasi procedurali disciplinate. Anche in questo caso, comunque, le sanzioni sono comminate essenzialmente in relazione alla produzione e commercializzazione di farmaci non autorizzati (artt. 34-35), oltre che alla violazione degli obblighi di farmacovigilanza (art. 86 e 97).

Infine, le autorità pubbliche competenti hanno dei poteri di intervento diretto in taluni ambiti della regolazione. Questi poteri sono elencati dettagliatamente nella parte XVI dello *Human Medicines Act* (2012), agli artt. 322 ss.

B. Fissazione dei prezzi e rimborso

L'attribuzione dei prezzi ai farmaci e la loro copertura finanziaria da parte del SSN rappresentano, anche nel Regno Unito, due processi nettamente distinti. Il primo spetta, indirettamente, alla competenza del Governo inglese (in particolare del Dipartimento per la salute), mentre il secondo è materia, in Inghilterra e Galles, del *National Institute for Health and Care Excellence* (NIHCE).

La fissazione dei prezzi avviene attraverso due meccanismi alternativi: lo schema per la regolazione dei prezzi dei farmaci (lo “schema volontario”) oppure le regolazioni dettate da leggi speciali (in particolare le *Health Service Branded Medicines (Control of Prices and Supply of Information)* (n. 2) *Regulations* 2008), cui sono assoggettate le imprese farmaceutiche che non aderiscono allo schema volontario.¹⁴⁶ La differenza (e il vantaggio) fondamentale è che, nel primo caso, viene assicurato un periodo di prevedibilità di cinque anni (le rinegoziazione è dunque quinquennale), mentre le regolazioni legali speciali possono essere modificate in ogni momento dall'assemblea parlamentare.¹⁴⁷ In realtà, i prezzi non sono negoziati direttamente, ma viene imposto un limite ai profitti delle imprese farmaceutiche (lo “schema volontario”, per esempio, lo fissa al 21%), oltre il quale l'eccedenza è destinata al SSN oppure alla riduzione dei prezzi nell'anno successivo.¹⁴⁸

Quanto ai meccanismi di rimborso, in linea di principio il SSN rifonde ogni farmaco offerto sul mercato, purché non sia inserito nella lista “negativa” o

¹⁴⁶ DIPARTIMENTO PER LA SALUTE, *The Pharmaceutical Price Regulation Scheme Eleventh Report to Parliament*, febbraio 2009, pp. 6 ss.

¹⁴⁷ ID., *The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014*, dicembre 2013, pp. 23 ss.

¹⁴⁸ P. MASONS, *The UK Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) And The Statutory Regulations: An Overview And Outline Of How The Schemes May Impact The Life Sciences Industry*, in *Mondaq* [internet], 12 agosto 2014.

“restrittiva”. La prima, detta anche lista nera, individua i farmaci che non possono essere rimborsati;¹⁴⁹ la seconda, invece, la cosiddetta lista grigia, elenca i principi attivi rimborsabili solo per certi utilizzi e per determinate categorie di pazienti. Entrambe le liste sono curate dal Dipartimento per la Salute consultando le imprese farmaceutiche, i rappresentanti di medici, farmacisti e pazienti e l’Istituto nazionale per le valutazioni cliniche (*National Institute for Clinical Evaluation*, NICE), un istituto indipendente alla cui valutazione possono essere sottoposti, facoltativamente, tutti i farmaci e i trattamenti.¹⁵⁰ La decisione se includere o meno un farmaco nelle liste suddette è basata, essenzialmente, sulla valutazione del rapporto tra costi ed efficacia del prodotto.

In realtà, sono previsti dei sistemi di co-pagamento, per cui i pazienti contribuiscono all’acquisto di ciascun prodotto per circa 10 euro. Come in Germania, tuttavia, sono previste delle esenzioni.¹⁵¹

C. La disciplina della pubblicità, tra promozione e informazione

Anche la disciplina della pubblicità è contenuta nello *Human Medicines Act* (2012), in attuazione della direttiva n. 83.

La trasposizione della direttiva è simile, nelle soluzioni, all’impostazione italiana e tedesca. Non è possibile, infatti, pubblicizzare presso il pubblico farmaci da prescrizione (art. 284, *Human Medicines Act*), e i rapporti “informativi” tra imprese e medici sono soggetti a una serie di limitazioni, relative, in particolare, al ruolo degli informatori (art. 299, *ivi*), alla

¹⁴⁹ «Six groups of products cannot be prescribed: 1) products excluded on medico-economic grounds – for a list of 17 categories of medicines, only the least expensive versions are reimbursed (analgesics, laxatives, benzodiazepines, etc.); 2) substances which are not medicines; 3) products available for sale out of pharmacies for which the manufacturer sets a price too high for the NHS; 4) drugs which may be misused; 5) products whose cost cannot be justified within the priorities of the NHS; 6) products administered by pre-filled injection if a cheaper alternative exists» (L. NGUYEN-KIM *et alii*, *The politics of drug reimbursement in England, France and Germany*, in *Health economics letter* (Irdes), ottobre 2005, n. 99, disponibile a: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES099.pdf>

¹⁵⁰ La valutazione del NICE ha un effetto giuridico particolare. Infatti, a partire dal gennaio 2002, il SSN è obbligato a rimborsare tutti i farmaci e i trattamenti raccomandati dal NICE (*ibid.*)

¹⁵¹ *Ibid.*

concessione di regali o vantaggi pecuniari e all'organizzazione di congressi (art. 300, ivi).

Al fenomeno degli integratori alimentari si applica, invece, il *Food Supplements (England) Regulations* 2003 e successive modifiche, in attuazione della direttiva 2002/46/CE, con limitazioni in ordine alle informazioni contenute nell'etichettatura del prodotto e nei messaggi pubblicitari (artt. 6 e 7, *Food Supplements Regulations*).¹⁵²

D. Disciplina degli usi *off-label* (e meccanismi di rimborso)

È il Consiglio generale dei medici (*General Medical Council*, GMC) a fissare i requisiti per le prescrizioni fuori registrazione nel *Good Practice in Prescribing Medicines* (settembre 2008).¹⁵³ I medici devono adeguarsi alle disposizioni di queste linee guida, salva la possibilità di spiegare e giustificare l'eventuale decisione di non attenersi.

È possibile prescrivere un medicinale per un uso diverso da quello autorizzato al ricorrere di quattro condizioni cumulative. In primo luogo, la prescrizione *off-label* deve meglio realizzare l'interesse del paziente rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. In secondo luogo, devono sussistere elementi per ritenere che tale uso sia sicuro ed efficace. In terzo luogo, il medico deve assumersi la responsabilità della prescrizione del farmaco e della supervisione del paziente. Infine, il medico deve registrare in maniera accurata e chiara tutte le medicine prescritte e, laddove non segua la prassi comune, indicarne le ragioni.¹⁵⁴

In ogni caso, il medico deve spiegare al paziente le ragioni della prescrizione *off-label* laddove sussistano pochi elementi di riscontro nella ricerca medica o altrove.¹⁵⁵ È una sorta di obbligo rinforzato di motivazione nell'ambito dell'obbligo di acquisire il consenso libero e informato del paziente, che è comunque richiesto.

¹⁵² D. BAGCHI (a cura di) *Nutraceutical and Functional Food Regulations in the United States and Around the World*, Elsevier, Londra 2014, p. 231; J. MERRILLS-J. FISHER, *Pharmacy Law and Practice*, Elsevier, Londra 2013, p. 223.

¹⁵³ GENERAL MEDICAL COUNCIL, *Good Practice in Prescribing Medicines*, settembre 2008.

¹⁵⁴ Punto 20, lett. a-d, *Good Practice*.

¹⁵⁵ Punto 23, ivi.

In linea di principio, il SSN rimborsa i farmaci per usi sia *on* sia *off-label*, a meno che il farmaco non ricada nella lista nera o se l'uso non è contemplato nella liste grigia.¹⁵⁶

V. Conclusioni

È sufficiente un rapido raffronto tra gli ordinamenti presi in esame per constatare che le fasi di autorizzazione e farmacovigilanza sono regolate in maniera tutto sommato uniforme. Su di esse, infatti, incidono la normazione (per definizione uniforme) del regolamento n. 726 e le discipline nazionali di attuazione di una direttiva, la n. 83, che, essendo estremamente dettagliata, non lascia agli Stati membri apprezzabili margini di autonomia.

Diverso è il discorso per le modalità di fissazione dei prezzi e di rimborso dei farmaci. In materia, infatti, le direttive comunitarie si limitano a fissare dei principi di massima di trasparenza e obiettività, lasciando però in sostanza agli Stati membri ampia discrezionalità regolatoria. Di conseguenza, sotto il profilo della prezzatura dei farmaci, si passa da un sistema, quello italiano, in cui il monopsonio pubblico contratta direttamente con le singole società farmaceutiche, a regolazioni, come quella tedesca, in cui invece non si riscontrano interventi (né diretti né indiretti) a livello di politica dei prezzi. Nel modello inglese, poi, la legge interviene solo indirettamente sul processo di formazione dei prezzi, mediante l'imposizione di limiti ai margini di profitto. Analogamente, sotto il profilo del rimborso, le soluzioni variano sensibilmente tra gli ordinamenti analizzati. Se, infatti, in Italia la rimborsabilità è, in astratto, un'eccezione, nel Regno Unito è l'esatto contrario, come in Germania; dove, però, il livello di rimborso è limitato al prezzo di riferimento. In tutti e tre gli ordinamenti, comunque, il rimborso da parte del SSN è generalmente accompagnato da forme di contribuzione parziale diretta da parte dei pazienti.

Altro aspetto che accomuna i sistemi presi in esame è la distinzione tra farmaci soggetti o non soggetti a prescrizione medica, oltre a quella tra farmaci acquistabili esclusivamente o non esclusivamente in farmacia. Nel

¹⁵⁶ D. CAVALLA, *Off-label Prescribing: Justifying Unapproved Medicine*, Wiley, Hoboken (New Jersey), p. 115.

prosieguo, per semplificare l'indagine, si ha riguardo all'ipotesi tipica del farmaco prescritto dal medico e acquistato in farmacia. In effetti, sempre per delimitare l'indagine, il ruolo del farmacista verrà sostanzialmente lasciato in ombra.

Con questo quadro regolatorio interagiscono le discipline nazionali in materia di usi fuori etichetta. In proposito solo l'Italia ha una regolazione legale espressa (ancorché incoerente) del fenomeno sia con riguardo alla sua ammissibilità sia con riferimento alla sua rimborsabilità. In Germania, invece, la legislazione e la giurisprudenza si preoccupano soltanto di definire le condizioni di rimborsabilità. Infine, la legislazione inglese non prende direttamente in considerazione il fenomeno: l'ammissibilità è regolata, sul piano deontologico, dalle linee guida stabilite dall'associazione nazionale dei medici; la rimborsabilità, viceversa, è limitata dal contenuto delle liste (nera e grigia) sopra citate.

I tre Stati membri, di fronte all'*off-label*, presentano dunque due elementi in comune: da un lato, il fenomeno è preso in considerazione esclusivamente dal punto di vista del medico prescrivente; dall'altro lato, l'attenzione del legislatore è spiccatamente concentrata sul profilo del rimborso. Il risultato di questa doppia parzialità è che, in primo luogo, sfugge all'attenzione del legislatore il ruolo a dir poco centrale che le stesse imprese farmaceutiche svolgono con riguardo alla gestione degli usi fuori registrazione; in secondo luogo, il marcato *focus* sul profilo della rimborsabilità introduce, in sede di prescrizione del farmaco, dei criteri di natura economico-finanziaria, che possono stridere anche significativamente con l'obbligo, legale e deontologico, del medico di perseguire efficacemente la salute del paziente.¹⁵⁷

Ricostruito il quadro regolatorio di riferimento, possiamo dedicarci, nel capitolo seguente (3), alla ricostruzione dei poteri discrezionali degli agenti rilevanti (imprese, medici) –e alle relative possibilità di abuso – con l'ausilio della casistica concreta emersa finora.

¹⁵⁷ P. BOGAERT-A. SCHWABL, *Cost considerations should not drive off-label drug use in the EU*, in *SCRIP Regulatory Affairs* [internet], giugno 2012, disponibile a: https://www.cov.com/~media/files/corporate/publications/2012/06/cost_considerations_should_not_drive_off-label_drug_use_in_eu.ashx

3

Le zone grigie della regolazione degli usi *off-label*

I. Introduzione

Ricostruita la complessa trama della regolazione multilivello degli usi fuori registrazione nell'UE, si tratta ora di enuclearne quelle che, in sede di introduzione, abbiamo definito "zone grigie". Con tale espressione si intendono, in senso stipulativo, quelle situazioni in cui gli agenti rilevanti hanno la possibilità di sfruttare i poteri discrezionali loro attribuiti dalla regolazione a proprio vantaggio e a detrimento degli interessi degli altri agenti coinvolti nel mercato farmaceutico dell'UE.

A tal fine, è utile assumere il punto di vista delle relazioni sussistenti tra i soggetti che interagiscono in questo mercato regolato, con gli opportuni riferimenti alla casistica finora emersa. Dall'analisi condotta *supra* nei capitoli 1 e 2, dovrebbe essere sufficientemente chiaro che gli agenti rilevanti sono le imprese farmaceutiche, le autorità pubbliche competenti (nazionali e sovranazionali), i medici prescriventi, i pazienti/consumatori e la comunità scientifica.

Idealmente, i perni del sistema sono le case farmaceutiche, nella loro relazione con le autorità pubbliche competenti (II), e i medici, tipicamente al cospetto dei pazienti (III). I risultati dell'analisi sono, infine, riassunti in sede di conclusioni (IV).

In tal modo si prepara il terreno per i capitoli successivi (4, 5, 6), dove si vedrà come, negli ordinamenti selezionati (rispettivamente Italia, Germania e Regno Unito), la responsabilità civile possa intervenire nelle zone grigie individuate nel presente capitolo.

L'obiettivo, giova ricordarlo in questo punto nevralgico del lavoro, è di integrare la portata della regolazione, offrendo, così, livelli di tutela più elevati a favore degli attori coinvolti nel mercato europeo degli usi fuori registrazione dei farmaci.

II. Imprese farmaceutiche

A. Panoramica generale

Che le imprese farmaceutiche rappresentino il primo perno fondamentale del sistema della regolazione farmaceutica è del tutto intuitivo e reso palese dall'analisi svolta nei capitoli precedenti. La regolazione del mercato, infatti, non può che avere ad oggetto specialmente le condotte degli operatori economici oligopolistici che lo dominano, con cui le autorità pubbliche preposte alla regolazione devono avere una relazione in certa misura privilegiata. Al fine di individuare le zone grigie che interessano direttamente l'industria dei farmaci, nei sotto-paragrafi che seguono si prendono in considerazione i rapporti di quest'ultima, in primo luogo, con le agenzie nazionali e sovranazionali di regolazione del mercato (B); in secondo luogo, con la comunità scientifica (C); in terzo luogo, con i pazienti, attraverso la mediazione della prescrizione medica (D). Quest'ultimo riferimento ci consentirà, quindi, di introdurre il profilo dei rapporti tra medico e paziente, oggetto del paragrafo successivo (III).

Si tratta di "zone grigie", in primo luogo, perché, come ha dimostrato la casistica (come, in Italia, i casi *Pfizer* e *Avastin*: v. *infra*, B), i poteri di intervento diretto delle autorità amministrative non possono interferire direttamente con il libero esercizio di tali facoltà, sia per le inefficienze connesse a un approccio inevitabilmente centralistico alla questione, sia per i limiti giuridici posti a tali poteri di intervento, sia perché i soggetti interessati possono prevenire o vanificare l'azione amministrativa attraverso operazioni di manipolazione delle informazioni, come vedremo a breve *infra* nel successivo sotto-paragrafo.

In secondo luogo, si tratta di zone grigie perché le sanzioni e i rimedi amministrativi e penali previsti negli ordinamenti nazionali presi in considerazione (v. *supra*, 2, II-III-IV, A) non riguardano direttamente le facoltà che sono enunciate di seguito, per cui queste ultime, alla luce della mera regolazione, possono essere liberamente esercitate e manipolate dalle imprese farmaceutiche, con l'eccezione degli obblighi di farmacovigilanza; in

secondo luogo, perché, anche laddove intervengano sanzioni di questo tipo, trattandosi di rimedi di stampo pubblicistico, non comportano alcun tipo di riparazione a favore dei soggetti danneggiati. Ne derivano, quindi, incertezza giuridica nei rapporti tra gli agenti operanti nel mercato *off-label* e, comunque, un insufficiente livello di tutela per i danneggiati. Vedremo poi (*infra*, Conclusioni) come gli strumenti di responsabilità civile che avremo individuato (v. *infra*, 4, 5 e 6) possono intervenire virtuosamente su questi limiti della regolazione amministrativa pura.

B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti

La collaborazione tra industria farmaceutica e agenzie del farmaco, come abbiamo visto *supra*, è incentrata sulle fasi di autorizzazione e farmacovigilanza. In entrambe le fasi la regolazione attribuisce alle imprese produttrici ampi poteri discrezionali.

Nella prima fase è la casa farmaceutica ad avere la facoltà di chiedere l'AIC di un farmaco per un determinato utilizzo. Di conseguenza, purché il farmaco abbia già ricevuto un'approvazione, il produttore è libero di chiedere o meno l'AIC anche con riguardo ad un uso fuori registrazione, non rilevando affatto se tale utilizzo alternativo sia emerso (o si sia affermato) prima o dopo l'autorizzazione. Tale facoltà, strettamente legata al diritto fondamentale alla libera iniziativa economica privata, è riconosciuta in tutti gli ordinamenti che abbiamo preso in considerazione (v. *supra*, 2, II-III-IV, A). Soltanto in Italia, per un breve periodo nel corso del 2014, è stata introdotta una limitatissima eccezione, che consentiva all'AIFA di imporre la registrazione di usi fuori etichetta, laddove ricorressero "interessi pubblici" (v. *supra*, 2, II, D).

Nella seconda fase il titolare di AIC, attraverso il suo servizio interno di farmacovigilanza, ha l'obbligo di segnalare alle autorità competenti le reazioni avverse sospette (gravi e non gravi), anche con riferimento a usi fuori registrazione (v. *supra*, 2, II-III-IV, A e D). Oltre alla conduzione di studi post-autorizzazione, l'impresa deve, inoltre, monitorare la letteratura medica in cerca di reazioni avverse sospette. Dal basso, possono concorrere, nelle segnalazioni, medici e pazienti. Dall'alto, le autorità competenti, compresa l'EMA, devono consultare, in casi tassativi, la letteratura medica in

cerca di reazioni avverse e monitorare direttamente la banca dati *Eudravigilance*.

Le fonti delle segnalazioni, nel sistema di farmacovigilanza, sembrano, dunque, piuttosto variegate. Medici, pazienti, imprese farmaceutiche e, indirettamente, i ricercatori scientifici costituiscono, in effetti, canali (a seconda dei casi) alternativi o cumulativi, da cui le informazioni sulle reazioni avverse sospette fluiscono verso le competenti autorità pubbliche (sovra)nazionali.

In realtà, anche nella fase di farmacovigilanza sono le imprese farmaceutiche a rappresentare, in via di fatto, il fulcro del sistema. Non solo, infatti, la ricerca scientifica in materia è in buona parte finanziata direttamente dai grandi gruppi operanti nel settore;¹⁵⁸ ma anche le stesse segnalazioni più indipendenti che, dal basso, cercano di risalire dagli studi e ambulatori medici devono fare i conti con le capacità di mobilitazione dell'industria farmaceutica in termini di diffusione delle informazioni e, al limite, anche di manipolazione dei dati, per esempio attraverso campagne di stampa, organizzazione di convegni e pubblicazione di articoli scientifici mirati.

Non si tratta di considerazioni puramente astratte. Da questo punto di vista, infatti, la casistica ha già iniziato a fornire degli esempi significativi in tal senso.

Il caso *Avastin Lucentis* (2014)¹⁵⁹ è stato oggetto di attenzione, da parte della dottrina, sotto il profilo antitrust,¹⁶⁰ ricevendo inoltre ampia visibilità mediatica a causa delle sanzioni pecuniarie, invero cospicue, irrogate dall'AGCM nei confronti di colossi farmaceutici come *Roche* e *Novartis*.¹⁶¹ Il

¹⁵⁸ *Ex pluribus*, M. ANGELL, *Big Pharma, Bad Medicine*, in *Boston Review*, 1° Maggio 2010; R. SMITH, *Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies*, in *PLoS Med.*, 17 maggio 2005.

¹⁵⁹ AGCM, 27 febbraio 2014, cit.

¹⁶⁰ L. ARNAUDO, *The Strange Case of Doctor Lucentis and Mr. Avastin*, cit.

¹⁶¹ L'attenzione sul caso è letteralmente esplosa dopo la pubblicazione del relativo comunicato stampa da parte dell'AGCM (*Farmaci: Antitrust sanziona Roche e Novartis per un cartello che ha condizionato le vendite dei principali prodotti destinati alla cura della vista, Avastin e Lucentis. Oltre 180 milioni di euro di multa*, 5 marzo 2014). V., *ex multis*, R. MAINA, *Maximulta Antitrust a Roche e Novartis: accordo per spartirsi mercato, con danno ai malati* (*Repubblica*, 5 marzo 2014); *Antitrust, multa record a Roche e Novartis Dovranno pagare 180 milioni di euro* (*Corriere*, 5 marzo 2014).

contenzioso, nelle sue diverse diramazioni, è ancora in corso.¹⁶² Tuttavia, specialmente con riguardo alle circostanze di fatto emerse in sede di istruttoria, non possono passare inosservate le condotte manipolative poste in essere dalle imprese coinvolte nella vicenda; condotte che, sotto un'osservanza puramente formale delle disposizioni regolatorie, ne tradiscono in effetti lo spirito.

Più nello specifico, come è stato in parte già anticipato *supra* (v. 2, II, D), *Roche* e *Novartis* avrebbero concertato un'operazione complessa volta a differenziare artificialmente due prodotti farmaceutici, ritenuti da studi indipendenti condotti in materia sostanzialmente equivalenti in ambito oftalmico; in particolare, si sarebbe cercato di limitare gli ampi usi *off-label* di *Avastin* a favore delle prescrizioni *on-label* del prodotto concorrente (*Lucentis*).¹⁶³

Allo scopo, *Roche* e *Novartis* avrebbero, di fatto, strumentalizzato i poteri discrezionali loro riconosciuti, senza per questo violare formalmente alcuna previsione regolatoria, né nazionale né comunitaria. Anzi, da un angolo visuale, potremmo dire, di *strictum ius*, le imprese ben hanno potuto rivendicare di avere scrupolosamente adempiuto, per esempio, ai loro “obblighi di farmacovigilanza”.¹⁶⁴

¹⁶² In proposito il TAR del Lazio a fine 2014 ha rigettato il ricorso dei convenuti avverso l'irrogazione della sanzione amministrativa da parte dell'AGCM. Viene, dunque, «confermato il provvedimento con cui l'Autorità garante della concorrenza e del mercato, constatata la sostituibilità di un farmaco (*Avastin*) nella cura di patologie della vista rispetto ad altro medicinale (*Lucentis*) di costo decisamente superiore, abbia accertato, sulla base di ampia documentazione e di significativi riscontri probatori, la sussistenza di un'intesa fra i produttori dei due farmaci volta a suffragarne artificiosamente la differenziazione, allo scopo di favorire l'impiego di quello più costoso mediante l'enfatizzazione dei rischi suppositamente connessi all'uso intravitale di quello meno costoso (nella consapevolezza che la società produttrice di quest'ultimo derivava, in forza delle royalties ad essa spettanti sulle vendite dell'altro, profitti maggiori di quelli che si sarebbero potuti conseguire dalla commercializzazione ad uso oftalmico del proprio prodotto)» (T.A.R. Lazio, sez. I, 2 dicembre 2014, n. 12168, in *Foro it.*, 2015, 1, c. 29, con nota di R. PARDOLESI).

¹⁶³ AGCM, 27 febbraio 2014, pp. 37-39. «Risultano agli atti numerosi e rilevanti documenti che consentono d'inquadrare le attività delle imprese parti in un vasto scenario collusivo, finalizzato a differenziare artificiosamente *Avastin* e *Lucentis* attraverso l'enfatizzazione dei rischi derivanti dall'uso intravitale del primo farmaco e il corrispondente richiamo a un'asserita maggior sicurezza del secondo, sfruttando in tal senso anche la circostanza che solo *Lucentis* disponeva di apposita AIC per usi oftalmici in quanto per *Avastin* non erano invece mai state richieste registrazioni corrispondenti da parte del suo MAH» (ivi, p. 39-40).

¹⁶⁴ AGCM, 27 febbraio 2014, p. 64, nota 201: «Secondo quanto dichiarato dai rappresentanti di *Roche* e *Genentech*, la richiesta di modifica del RCP di *Avastin*

Da un lato, Roche ha provveduto a segnalare le reazioni avverse sospette emerse in relazione all'uso fuori registrazione di *Avastin*, facendo circolare, di concerto con le autorità pubbliche competenti, *Dear doctor letter*, e richiedendo, inoltre, le corrispondenti modifiche del RCP.¹⁶⁵

Dall'altro lato, *Novartis* ha promosso convegni, pubblicazioni e incursioni di informatori presso medici e strutture sanitarie suggerendo la maggiore sicurezza di *Lucentis* rispetto al concorrente.¹⁶⁶

Altro fronte importante di questa operazione è stato quello delle iniziative volte ad espungere dalla lista 648 (e dunque dal perimetro della rimborsabilità pubblica) l'uso fuori etichetta di *Avastin*; iniziative che hanno condotto a una serie di ricorsi, culminati, nel 2014, in una pronuncia della Corte costituzionale.¹⁶⁷

formulata a EMA da Roche nel giugno 2011 “non costituisce affatto il fulcro dell'inesistente strategia concertata di differenziazione artificiosa dei profili di sicurezza dei due farmaci, ma un atto dovuto alla luce di: (i) evidenze oggettive riportate in studi clinici e osservazionali; (ii) obblighi di farmacovigilanza” (doc. 489, p. 37-38). Ancora, Roche “intendeva anche proteggersi da evidenti (e rilevanti) rischi di responsabilità del prodotto. Infatti [...] né la circostanza che il farmaco sia utilizzato off-label e quindi al di fuori delle indicazioni per le quali l'impresa produttrice ha richiesto un'AIC, né il fatto che quest'ultima – una volta venuta a conoscenza di tale utilizzo fuori indicazione – renda noto che non intende richiedere un'estensione dell'autorizzazione del farmaco per l'indicazione off-label sono tali da escludere che la stessa impresa possa essere chiamata a rispondere dei danni subiti dai pazienti a seguito dell'utilizzo off-label del proprio farmaco” (doc. 471, p. 21; v. pure doc. 327, p. 4)».

¹⁶⁵ Ivi, p. 41.

¹⁶⁶ Ivi, p. 42.

¹⁶⁷ «È inammissibile, per difetto di rilevanza, la questione di legittimità costituzionale del combinato disposto degli artt. 1, comma 4, del d.l. 21 ottobre 1996, n. 536 (convertito dall'art. 1 della l. 23 dicembre 1996, n. 648) e 8 del d.lg. 24 aprile 2006, n. 219, impugnati, in riferimento agli artt. 2, 3, secondo comma, e 119, commi primo e quarto, Cost. in quanto, rispettivamente, prevedono che, qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), a partire dal 1° gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco; e disciplinano la procedura e le condizioni di richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci (AIC). Infatti, le disposizioni censurate non possono trovare diretta applicazione nel giudizio principale poiché quest'ultimo concerne l'erogazione di farmaci a carico del Servizio sanitario regionale (SSR) per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate e previste dall'AIC (c.d. uso *off-label*), mentre il censurato art. 8 riguarda la procedura ed i contenuti della domanda di autorizzazione di immissione in commercio dei farmaci per specifiche indicazioni terapeutiche (c.d. uso *on label*). La questione è inammissibile anche se circoscritta al citato art. 1, comma 4, che, pur disciplinando

Tutto ciò è interessante non solo perché mostra come i produttori possano avere interesse ad amplificare (e non solo, come vuole la tradizione, a minimizzare)¹⁶⁸ i rischi associati all'uso di un loro prodotto; il caso è interessante anche perché, da un punto di vista prettamente civilistico, le manipolazioni sostanziali delle regole del mercato possono comportare consistenti danni patrimoniali a chi in concreto sostiene i costi dei farmaci (tipicamente il SSN, con forme di contribuzione variabile e diretta a carico dei pazienti).

Vedremo che le regole generali di responsabilità (anche con riguardo a nozioni classiche come quella di abuso del diritto) ed, eventualmente, i regimi speciali disponibili, possono fornire validi strumenti di reazione rispetto alle condotte strumentali messe in evidenza; regole di responsabilità che, laddove ne ricorrano i presupposti, possono interagire proficuamente anche con la normativa antitrust comunitaria e nazionale.

C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica

Anche le politiche EMA analizzate *supra* (v. 1, III, E) offrono occasioni di strumentalizzazione di poteri discrezionali.

l'erogazione a carico del SSN dei medicinali destinati ad un uso *off-label*, radica in capo all'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) — succeduta alla Commissione unica del farmaco — il potere decisionale di inserimento dei medicinali *off-label* nella lista prevista dalla legge n. 648 del 1996. Da un eventuale accoglimento della questione non potrebbe, comunque, discendere l'attribuzione alla Regione del potere di deliberare l'uso di un medicinale *off-label*, ponendo l'erogazione a carico del Servizio sanitario regionale» (Corte cost., 29 maggio 2014, n. 151, in *Foro amministrativo*, 2014, p. 3047; v., altresì, *Giur. Cost.*, 2014, p. 2431; *Rass. dir. farmaceutico* 2014, p. 763; *Ragiusan*, 2014, pp. 365-366).

¹⁶⁸ Si rimanda in proposito ai riferimenti nei capitoli successivi (4, 5, 6). Basti qui citare lo storico caso californiano *Stevens vs. Parke* (1973). Il caso, infatti, non solo rappresenta un tipico esempio in cui il produttore aveva cercato di proteggere la sua quota di mercato minimizzando i rischi associati; ma è pure interessante perché tale obiettivo era perseguito nel pieno rispetto formale della regolazione dell'etichetta del farmaco, le cui indicazioni erano, di fatto, annullate da una campagna pubblicitaria di segno opposto (*over-promotion*). La decisione si segnala, inoltre, per il fatto di usare gli strumenti di responsabilità civile proprio per dare rilievo al comportamento complessivo del convenuto, in qualche modo integrando le parzialità della regolazione del mercato (J.A. HENDERSON JR.-J.J. RACHLINSKI, *Product-Related Risk and Cognitive Bias: The Shortcomings of Enterprise Liability*, in *Roger Williams Univ. Law R.*, 2000, p. 236).

Da un lato, le informazioni sui possibili nuovi usi di un farmaco possono costituire “*commercially confidential information*”, che legittimano l’impresa richiedente l’AIC a esigere da parte dell’EMA la censura delle relative informazioni; l’idea è di evitare che certe informazioni possano fornire ai concorrenti degli indizi su potenziali usi e indicazioni.¹⁶⁹ Tale possibilità, in sé prevista per proteggere gli interessi commerciali e imprenditoriali del produttore, può tuttavia prestarsi a strategie volte a sottostimare (o a sovra-esporre) i rischi associati all’uso di un determinato medicinale.¹⁷⁰ Il problema, di conseguenza, si sposta sull’asse dei rapporti tra imprese e pazienti; per cui si rimanda, per i necessari riferimenti, al relativo paragrafo (v. *infra*, D).

Dall’altro lato, gli utenti che intendano accedere alle informazioni cliniche consegnate dal titolare di AIC all’EMA devono aderire ai relativi termini e condizioni (*Terms of Use*, ToU).¹⁷¹ Anche in questo caso, accanto a un generale divieto di compiere “pratiche commerciali scorrette”,¹⁷² si prevede che i *clinical report* non possono essere usati per ottenere un’AIC o un’estensione o variazione della stessa per un prodotto “ovunque nel mondo”. Nel caso in cui gli utenti (tipicamente ricercatori scientifici) contravvengano a tale divieto, trovano applicazione i meccanismi rimediali

¹⁶⁹ *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*, 2 ottobre 2014, p. 17.

¹⁷⁰ CGUE, ord., 28 novembre 2013, caso C-390/13 (EMA vs. InterMune UK), che annulla l’ordinanza del Trib. UE, 25 aprile 2013, caso T-73/13 R (InterMune UK c. EMA).

¹⁷¹ *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*, 2 ottobre 2014, allegato 1, pp. 10-12: «The User agrees to use the Clinical Reports according to these Terms and, in particular, that: a) The User may use the Clinical Reports for general information and non-commercial purposes, including non-commercial research purposes, subject to these Terms. b) The User is not granted any intellectual property or other commercial rights in relation to the Clinical Reports other than as expressly set out in these Terms».

¹⁷² Ivi, allegato 2, p. 14; COMMISSIONE EUROPEA, *Guidance On The Implementation/Application Of Directive 2005/29/Ec On Unfair Commercial Practices*, dicembre 2009; ID., *Study On The Application Of Directive 2005/29/EC On Unfair Commercial Practices In The EU Part 2 – Country Reports*, dicembre 2011; ID., *Study On The Application Of Directive 2005/29/EC On Unfair Commercial Practices In The EU Part 1 – Synthesis Report*, dicembre 2011; ID., *First Report On The Application Of Directive 2005/29/EC Of The European Parliament And Of The Council Of 11 May 2005 Concerning Unfair Business-To-Consumer Commercial Practices In The Internal Market*, marzo 2013; ID., *Communication From The Commission To The European Parliament, The Council And The European Economic And Social Committee On the application of the Unfair Commercial Practices Directive*, marzo 2013 (COM(2013) 138).

predisposti dal *Contracts act, Rights of Third Parties* (1999).¹⁷³ Anche in questo caso, peraltro, una disposizione volta a tutelare gli interessi commerciali del produttore può essere strumentalizzata dallo stesso, andando a incidere irragionevolmente su altri interessi meritevoli di tutela, come quello alla ricerca scientifica e alla libera concorrenza.¹⁷⁴

Pure sotto questo profilo le regole di responsabilità civile, anche interagendo con altri settori dell'ordinamento (per esempio, la tutela della concorrenza), possono contribuire a bilanciare efficacemente i contrapposti interessi che si confrontano sulla questione dell'accesso ai dati.

D. Imprese farmaceutiche e pazienti

Alla luce delle considerazioni precedenti, la regolazione offre alle imprese farmaceutiche più di una possibilità di manipolare le informazioni e i dati clinici, soprattutto in fase di farmacovigilanza. Se ciò viene effettuato per sotto-stimare i rischi associati alla prescrizione fuori registrazione di un medicinale, allora possono insorgere dei danni ingiusti in pregiudizio dei pazienti, soprattutto in presenza di determinati meccanismi di rimborso (v. *infra*).

L'esperienza statunitense ci fornisce utili esempi in tale senso. Infatti, la presenza di idonei meccanismi di rimborso può indurre le imprese farmaceutiche a promuovere ampi usi *off-label* di farmaci facendo leva su (controversi) dati scientifici, come avviene proprio negli USA con i cosiddetti centri *Low T*.¹⁷⁵ È, questo, un esempio del vasto fenomeno del

¹⁷³ Ivi, allegato 1, p. 11: «The restrictions and conditions and the warranty and liability provisions of these Terms are also made for the benefit of any and all Applicants/MAHs and, accordingly, each such Applicant/MAH may in its own right enforce these Terms in accordance with the provisions of the Contracts (Rights of Third Parties) Act 1999».

¹⁷⁴ In effetti, è stato notato come tale disposizione di diritto applicabile comporti potenzialmente seri rischi legali per la ricerca in materia di usi *off-label* di prodotti farmaceutici (T. LEMMENS, *EMA's Proposed Data Release Policy: Promoting Transparency or Expanding Pharma Control over Data?*, in *PLOS blog [internet]*, 30 maggio 2014, disponibile a: <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2014/05/30/emasnewdatareleasepolicypromotingtransparencyexpandingpharmacontroldata/>).

¹⁷⁵ «Di recente è stato segnalato un boom negli USA dei c.d. Low T Centers (centri di diagnosi e cura della carenza di testosterone nell'uomo) [...] Tecnicamente la cura con testosterone è approvata solo per specifiche patologie [...] Del resto, non ci sono farmaci approvati per diagnosi solo di basso livello di testosterone. A fronte di ciò, la

disease mongering,¹⁷⁶ che consiste nel tentativo, da parte delle imprese farmaceutiche, di estendere la definizione di una data situazione come patologia,¹⁷⁷ con il rischio di danni alla salute dei pazienti e di gonfiare artificialmente la spesa farmaceutica pubblica.¹⁷⁸

Un altro fenomeno potenzialmente distorsivo che si colloca lungo l'asse case produttrici-consumatori è quello degli integratori alimentari non

cura è prescritta da migliaia di dottori in ipotesi, per così dire di confine, o in soggetti dai valori normali ma magari in avanzata età adulta con i relativi segni di decadimento psico-fisico. Ovviamente è possibile trovare pubblicazioni scientifiche che segnalano i gravi rischi (infarto e ictus, soprattutto) per l'uso non appropriato di testosterone e pubblicazioni scientifiche di avviso esattamente contrario. "Trovata" la cura, il potente marketing farmaceutico ha già pronto il nome "andropausa" per il basso livello di testosterone (possibilmente legato al semplice invecchiamento) [...] con la conseguente prescrizione di prodotti idonei a rispondere a questi sintomi in modo complessivo con cure di testosterone invece che con un cocktail di viagra, antidepressivi e multivitaminici» (G. COMANDÉ-L. NOCCO, «*Hard Cases Make Bad Law*», cit., p. 790).

¹⁷⁶ «Disease mongering is the promotion of pseudo-diseases by the pharmaceutical industry aiming at economic benefit. Medical equipment manufacturers, insurance companies, doctors or patient groups may also use it for monetary gain or influence. It has increased in parallel with society's "medicalization" and the growth of the pharmaceutical complex. Due to massive investments in marketing and lobbying, ample use of internet and media, and the emergence of new markets, it is becoming a matter of concern, and policy makers should be aware of its perils and consequences» (M. SOSA-IUDICISSA-P. TEJEDOR DEL REAL, *Disease Mongering (Pseudo-Disease Promotion)*, nota del Direttorato generale per le politiche interne del Parlamento europeo, novembre 2012, disponibile a: <http://www.europarl.europa.eu/studies>).

¹⁷⁷ Altri esempi, tra i tanti, sono la *Restless Legs Syndrome* e la "sociofobia". La prima è una rarissima condizione di sensazione di dolore alle gambe, soprattutto di notte, che può essere alleviata camminando. Nel 2005 GlaxoSmithKline ha ottenuto dalla FDA l'AIC per un farmaco dedicato, contemporaneamente lanciando una campagna mediatica in cui propugnava l'idea che insonnia e depressione potevano essere sintomi di *R.L.S.*, trasformando così una condizione molto rara in una malattia che interessava almeno un americano su dieci. La seconda, invece, è una denominazione "scientifica" della timidezza, per la quale si ritiene efficace la somministrazione fuori etichetta di farmaci autorizzati per malattie devastanti come la depressione clinica (per questi e ulteriori riferimenti v. C. ELLIOTT, *White Coat, Black Hat: Adventures on the Dark Side of Medicine*, Beacon Press, 2010). V. altresì H. WOLINSKY, *Disease mongering and drug marketing*, in *EMBO Rep.*, 2005, luglio, p. 612; E. DORAN-C. HOGUE, *Potency, Hubris, and Susceptibility: The Disease Mongering Critique of Pharmaceutical Marketing*, in *The Qualitative Report*, 2014, vol. 19, articolo n. 78, pp. 1 e 9.

¹⁷⁸ R. MOYNIHAN-D. HENRY, *The Fight against Disease Mongering: Generating Knowledge for Action*, in *PLOS med.* [internet], 11 aprile 2006 (doi: doi/10.1371/journal.pmed.0030191); K. APPLBAUM, *Pharmaceutical Marketing and the Invention of the Medical Consumer*, in *PLOS med.* [internet], 11 aprile 2006 (doi: 10.1371/journal.pmed.0030189).

medicinali,¹⁷⁹ che trattano come patologie situazioni di fatto non necessariamente patologiche.¹⁸⁰

Nei rapporti tra imprese farmaceutiche e pazienti è astrattamente applicabile la normativa di ascendenza comunitaria in materia di responsabilità da prodotto. Al fine di promuovere un più diligente svolgimento degli obblighi di farmacovigilanza può essere utile indagare, in primo luogo, se la responsabilità da prodotto possa giocare un ruolo in proposito; in secondo luogo, se le regole generali di responsabilità o i regimi speciali disponibili possano integrare la r.c. prodotti o fondare ipotesi autonome di responsabilità.

In altri termini, occorre chiarire se e in che misura si possa concepire, dal punto di vista degli usi *off-label*, una forma di responsabilità civile da farmacovigilanza, al crocevia tra il ruolo delle imprese farmaceutiche, quello delle agenzie del farmaco (sovra)nazionali e anche quello dei medici prescrittori; ai quali ora rivolgiamo la nostra attenzione.

¹⁷⁹ «As an addition to a normal diet, food business operators market food supplements, which are concentrated sources of nutrients (or other substances) with a nutritional or physiological effect. Such food supplements can be marketed in “dose” form, such as pills, tablets, capsules, liquids in measured doses, etc. The objective of the harmonised rules on those products in Directive 2002/46/EC is to protect consumers against potential health risks from those products and to ensure that they are not provided with misleading information. With respect to the safety of food supplements, the Directive lays down a harmonised list of vitamins and minerals that may be added for nutritional purposes in food supplements (in Annex I to the Directive). Annex II of the Directive contains a list of permitted sources (vitamin and mineral substances) from which those vitamins and minerals may be manufactured» (http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/supplements/index_en.htm).

¹⁸⁰ Il fenomeno si iscrive in una casistica alquanto ampia: si va dai *chewing-gum* presentati quali adeguate alternative allo spazzolino da denti e all'intervento del dentista agli enfatici vanti di tipo salutistico (per esempio, effetti benefici sulla digestione, perdita di peso condizionata all'assunzione continuativa del prodotto per un mese) circa i prodotti più diversi (inclusi integratori, latte e yogurt, acque minerali). V., in proposito, AGCM, *Relazione annuale sull'attività svolta – 2014, Attività di tutela del consumatore*, pp. 187 ss. Cfr. altresì, in generale, A. FRANCHINI-R. ROMAGNOLI, *Il mercato degli integratori. Legislazione, vendita, comunicazione*, Maggioli, Rimini 2011, p. 87; M.T. MURRAY, *Guida medica agli integratori alimentari*, Red, 2005, p. 321; U.S. GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE, *Dietary Supplements: FDA Should Take Further Actions to Improve Oversight*, 2009, p. 17; J.L. SUMMERS, *Dietary Supplement Labeling Compliance Review*, Blackwell, Oxford 2004, p. 195; J.K. RANSLEY *et alii* (a cura di), *Food and Nutritional Supplements: Their Role in Health and Disease*, Springer, 2012, p. 22; D. BAGCHI (a cura di), *Nutraceutical and Functional Food Regulations in the United States and around the World*, Elsevier, Londra 2014, p. 105. Per i riferimenti specifici nazionali si vedano i rispettivi capitoli (*infra*, 4, 5, 6).

III. Medici prescriventi

Il secondo perno fondamentale della regolazione comunitaria degli usi *off-label* di farmaci è rappresentato dall'insieme dei medici e degli altri soggetti legittimati a prescrivere medicinali.

La differenza principale che emerge dall'analisi della regolazione condotta *supra*, nei capitoli 1 e 2, tra le imprese farmaceutiche e i medici, è che le (scarne) indicazioni di livello comunitario e nazionale in materia di usi fuori registrazione dei farmaci sono incentrate proprio sul ruolo del medico prescrittore. Viceversa, il ruolo delle imprese farmaceutiche è legato solo indirettamente al fenomeno *off-label* da disposizioni disseminate in maniera disorganica nel *corpus* della regolazione farmaceutica.

In linea di massima, abbiamo visto *supra* (v. 2, II-III-IV, D) che negli ordinamenti giuridici considerati il medico ha facoltà di prescrivere farmaci per usi fuori registrazione. La regolazione àncora, quindi, tale potere discrezionale all'esclusiva responsabilità del medico, ignorando il ruolo (invero incisivo) che in proposito può essere svolto per diverse vie dall'industria farmaceutica (ma anche dalle agenzie de farmaco). Di qui una casistica giurisprudenziale che, nelle scarse occasioni in cui ha trattato del tema della responsabilità civile da *off-label*, si è concentrata esclusivamente sulla posizione del medico nei suoi rapporti con il paziente in cura.¹⁸¹

D'altro canto, la regolazione del fenomeno *off-label* mostra una chiara tendenza a porre, accanto all'obiettivo tradizionale della tutela della salute dei pazienti (esaltato dalla Dichiarazione di Helsinki del 2013), anche scopi di contenimento della spesa farmaceutica. Vero è che si tratta di disposizioni che, in astratto, riguardano profili diversi del fenomeno, e cioè la sua ammissibilità e il rimborso, rispettivamente; ma è altrettanto vero che la concreta possibilità di vedersi riconosciuto il rimborso di un farmaco usato fuori etichetta rappresenta, in concreto, una variabile di cui può tenersi conto in sede di prescrizione del trattamento. Infine, con un approccio regolatorio tendenzialmente restrittivo e lacunoso entrano in contrasto enunciazioni deontologiche di portata ampia; dovendosi, peraltro, anche in questo settore

¹⁸¹ Si rimanda in proposito ai riferimenti nei capitoli successivi (4, 5, 6).

prendere atto di una certa incongruenza tra deontologia nazionale e riferimenti sovranazionali (v. *infra*, 4-5-6, III).

Da questo quadro così frammentato e contraddittorio discendono incertezza del diritto e il conseguente rischio di un livello di tutela insufficiente per i soggetti danneggiati. Tale livello di tutela è inadeguato, inoltre, perché le sanzioni disciplinari¹⁸² previste nei diversi sistemi dall'ordinamento deontologico,¹⁸³ per le loro caratteristiche proprie, non sono idonee ad assicurare la riparazione dei pregiudizi sofferti dai soggetti danneggiati.

Vedremo nel prosieguo se e come le regole generali di responsabilità civile o gli eventuali regimi speciali predisposti dai sistemi giuridici selezionati possano incidere su questo quadro, correggendo in qualche modo le parzialità e le contraddizioni che caratterizzano l'approccio del regolatore nazionale e comunitario in materia.

IV. Conclusioni

Come ci aspettavamo, assumere il punto di vista delle relazioni intercorrenti tra gli operatori rilevanti è stato utile per enucleare le zone grigie della regolazione comunitaria e nazionale degli usi fuori registrazione dei farmaci, ossia quei settori in cui i meccanismi regolatori, di per sé, lasciano campo libero agli operatori di mercato e i rimedi pubblicistici ad essi associati sono strutturalmente inidonei a compensare i danneggiati, con conseguente incertezza giuridica e insufficienti livelli di tutela.

È opportuno riassumere in questa sede i risultati dell'analisi condotta nel presente capitolo, dal momento che i punti che seguono rappresentano lo schema dell'indagine che verrà svolta nei capitoli seguenti (4, 5, 6).

In primo luogo, nei rapporti tra imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti (sovra)nazionali, la facoltà di richiedere l'AIC per uno specifico uso di un farmaco e i relativi obblighi di farmacovigilanza possono essere

¹⁸² Nel sistema italiano è inoltre prevista una forma di responsabilità amministrativa erariale che però non ha trovato applicazione concreta (v. *supra*, 2, II, D), ai sensi dell'art. 1, comma 796, lett. z, l. 27 dicembre 2006, n. 296 (c.d. legge finanziaria 2007).

¹⁸³ B.A. KOCH-E. BAGIŃSKA (a cura di), *Medical Liability in Europe: A Comparison of Selected Jurisdictions*, De Gruyter, Berlino 2011, pp. 464 ss. Cfr. *supra*, 2, II-III-IV.

usati strumentalmente, in particolare manipolando le informazioni rilevanti, per guadagnare artificialmente quote di mercato, con i conseguenti danni patrimoniali che possono derivarne a carico del SSN.

In secondo luogo, nei rapporti tra produttori e comunità scientifica, la facoltà di interdire la diffusione diretta o indiretta dei dati clinici relativi a potenziali nuovi usi del farmaco, se da un lato è necessaria per proteggere gli interessi commerciali del produttore, dall'altro lato può essere suscettibile di abusi restrittivi della libera ricerca scientifica e del gioco della concorrenza.

In terzo luogo, nei rapporti tra industria farmaceutica e pazienti, è utile indagare le eventuali interazioni tra r.c. prodotti e gli obblighi di farmacovigilanza, al crocevia tra il ruolo delle imprese, delle autorità regolatorie e (perché no) dei medici prescriventi.

Infine vanno presi in considerazione, dal punto di vista della responsabilità civile, anche i rapporti tra medico e paziente, secondo una prospettiva più completa di quella attualmente prevalente.

Nei capitoli seguenti, seguendo l'ordine espositivo ora descritto, si cercherà di verificare se gli strumenti reattivi di responsabilità civile siano idonei a integrare la portata della mera regolazione amministrativa *ex ante*, offrendo, così, maggiore certezza del diritto e livelli di tutela più elevati a favore degli attori coinvolti nel mercato europeo degli usi fuori registrazione dei farmaci (v. *infra*, Conclusioni).

4

Il ruolo della responsabilità civile: il sistema italiano

I. Introduzione

Dopo aver ricostruito la regolazione degli usi fuori registrazione (1, 2) e individuato le sue “zone grigie” nel senso che abbiamo precisato *supra*, 3, si tratta di verificare se e in che misura la responsabilità civile possa, in ciascuno degli ordinamenti prescelti, fornire adeguati strumenti di reazione a condotte manipolative e strumentali, garantendo così, da un lato, più elevati livelli di tutela a favore dei soggetti operanti nel settore in esame; dall’altro lato, una maggiore certezza del diritto in un mercato così regolato e complesso come quello farmaceutico.

In questo e nei seguenti capitoli l’indagine è condotta seguendo l’ordine fissato nel capitolo precedente (v. *supra*, 3, IV); nelle rispettive conclusioni sono poi riassunti i risultati dello studio con riferimento ai singoli ordinamenti.

Sarà, infine, possibile svolgere qualche riflessione generale sul lavoro svolto in sede di conclusioni.

II. Le imprese farmaceutiche

A. Panoramica generale

Seguendo l’ordine espositivo fissato nel capitolo precedente, occorre analizzare come gli strumenti della responsabilità civile in Italia possano intervenire nei rapporti delle imprese farmaceutiche con le autorità pubbliche competenti (B), con la comunità scientifica (C) e con i pazienti (D). Si vedrà che, nel primo caso, diritto *antitrust* e della responsabilità civile possono utilmente coordinarsi, in una prospettiva di complementarietà istituzionale, per reprimere condotte anticoncorrenziali e risarcire i danni patrimoniali da

questi conseguenti, facendo leva sulle norme generali di responsabilità (anche attraverso una rivalutazione della categoria classica dell'abuso del diritto, come suggerito dalla giurisprudenza); fuori dai casi di rilievo *antitrust*, la responsabilità civile può comunque avere un ruolo ma si pongono accentuati problemi in ordine all'onere probatorio. Nel secondo caso, invece, deve segnalarsi un'incongruenza delle politiche EMA rispetto al diritto comunitario stesso, con particolare riguardo al regolamento (CE) 864/2007. Infine, nell'ultima ipotesi, può trovare applicazione l'art. 2050 c.c., ma è probabile che la Corte di giustizia dell'UE, chiamata a pronunciarsi in proposito, censuri tale prassi alla luce dell'art. 13, direttiva 1985/374/CEE; nel qual caso può comunque ipotizzarsi un ruolo per la responsabilità da prodotto difettoso e per una responsabilità civile da farmacovigilanza nel segno dei principi generali.

B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti

Che le imprese farmaceutiche possano e abbiano talvolta interesse a manipolare la regolazione amministrativa del mercato è un dato ormai assodato, anche alla luce del caso *Avastin Lucentis* che abbiamo già descritto per sommi capi *supra* (3, II, B).

Partendo da questo e da altri casi simili, occorre apprezzare, in primo luogo, come la tutela risarcitoria possa accompagnarsi agli strumenti del diritto nazionale di tutela della concorrenza;¹⁸⁴ in secondo luogo, si tratta di

¹⁸⁴ Sulle azioni di risarcimento del danno da violazione della normativa comunitaria e nazionale *antitrust* v. CGUE, 13 luglio 2006, C-295/04 e C-298/04, *Manfredi c. Lloyd Adriatico*; Corte di giustizia, 20 settembre 2001, C-453/99, *Courage e Crehan*. «Il diritto ad ottenere il risarcimento del danno a seguito di una violazione delle regole comunitarie di concorrenza deve essere ricondotto alla sentenza della Corte di giustizia nel caso 26/62 (*Van Gend & Loos*), che costituisce, storicamente, il predecessore dei casi *Courage* e *Manfredi*» (G.A. BENACCHIO-M. CARPAGNANO, *L'azione di risarcimento del danno per violazione delle regole comunitarie sulla concorrenza*, Università degli Studi di Trento, 2007, p. 20). V. anche Sul rapporto tra public e private enforcement del diritto della concorrenza si rimanda a P. KOMNINOS, *Public and Private Antitrust Enforcement in Europe: Complement? Overlap?*, in *Comp. Law Rev.*, vol. 3 Issue 1, pp. 5-26; S.W. WALLER, *Towards a Constructive Public-Private Partnership to Enforce Competition Law*, in *W. Comp.*, 2006, 29, p. 3; W.J. WILS, *Should Private Antitrust Enforcement Be Encouraged in Europe?*, in *World Competition*, 26(3), pp. 473-488, (2003); C.A. JONES, *Private Antitrust Enforcement in Europe: A Policy Analysis and Reality Check*, in *World Competition*, 27(1), pp. 13-24, (2004); M. MONTI, *Article 81 EC and Public Policy*, in *Common*

verificare se, dove la tutela *antitrust* non arriva, possano operare, per così dire, in via autonoma le leve della responsabilità civile.

Partire da una prospettiva *antitrust*, in effetti, è imposto dalla circostanza che la casistica di riferimento, allo stato attuale, proviene essenzialmente da quel settore disciplinare; con interessanti rinvii, peraltro, in quella stessa giurisprudenza e prassi amministrativa, a nozioni tradizionali di diritto privato e della responsabilità civile.

A un primo livello di lettura, abbiamo visto che l'AGCM ha riscontrato, nel caso *Avastin Lucentis*, una concertazione anticoncorrenziale, in particolare un'intesa orizzontale complessa tra due importanti imprese farmaceutiche, avente ad oggetto l'esercizio di facoltà astrattamente legittime in punto di richiesta di AIC e di attività di farmacovigilanza.

In un caso simile, richiamato dalla decisione dell'Autorità *antitrust*, e cioè il cosiddetto caso *Pfizer*, alla nota società farmaceutica veniva contestato un abuso di posizione dominante, in particolare lo sfruttamento abusivo delle facoltà, anche qui astrattamente legittime, connesse alle forme di tutela brevettuale dei farmaci.¹⁸⁵

Il profilo della tutela della proprietà intellettuale non è stato affrontato in sede di ricostruzione della regolazione amministrativa, in quanto non particolarmente interessante dal punto di vista degli usi fuori registrazione. Basti, pertanto, in questa sede qualche breve cenno alla normativa, strettamente necessario per comprendere i termini del caso.¹⁸⁶

Il titolare di un brevetto principale può richiedere all'autorità amministrativa comunitaria competente (lo *European Patent Office*) un brevetto divisionale a specificazione del primo. In altri termini, la richiesta può essere presentata esclusivamente per elementi già compresi nella descrizione dell'invenzione oggetto del brevetto principale, ma che si riferiscono a invenzioni separabili e

Market Law Review, 2002, 39, p. 5; P. KOMNINOS, *New Prospects for Private Enforcement of EC Competition Law: Courage v. Crehan and the Community Right to Damages*, in *CMLR*, 2002, 39, p. 3; M. CARPAGNANO, *Private Enforcement of Competition Law Arrives in Italy: Analysis of the Judgment of the European Court of Justice in Joined Cases C-295-289/04 Manfredi*, in *The Competition Law Review*, 2006, vol. 3, Issue 1, pp. 47-72.

¹⁸⁵ V. anche CGUE, 6 dicembre 2012, C-457/10 (c.d. caso *Astrazeneca*). M. SCUFFI, *I certificati complementari di protezione: l'evoluzione della giurisprudenza sui termini di prolungamento brevettuale e l'ambito di protezione*, in *Riv. dir. ind.*, 2015, p. 5.

¹⁸⁶ Regolamento (CEE) 1768/92, poi sostituito dalla versione codificata nel regolamento (CE) 469/2009.

distinte. Il brevetto divisionale deve poi essere validato presso le autorità amministrative nazionali competenti.¹⁸⁷

Altra forma di rafforzamento della tutela della proprietà intellettuale sono i cosiddetti Certificati di Protezione Complementare (CPC), volti a prolungare la durata dei diritti di privativa, compensando il periodo di tempo intercorso dal rilascio del titolo brevettuale all'effettiva immissione in commercio del prodotto.¹⁸⁸ Il CPC può essere richiesto non oltre il termine di sei mesi dalla data dell'AIC, oppure, laddove l'AIC sia anteriore al rilascio del brevetto, entro 6 mesi dalla concessione di quest'ultimo.¹⁸⁹

Nel caso di specie, *Pfizer* aveva richiesto un brevetto divisionale per il principio attivo contenuto in un suo farmaco usato in ambito oftalmico. Tale brevetto era stato poi validato soltanto in quei Paesi (tra cui l'Italia) dove la scadenza del brevetto principale era anticipata rispetto agli altri Stati membri. Quindi *Pfizer* aveva chiesto e ottenuto in Italia un CPC relativo al brevetto divisionale, allineando così la durata della privativa in Italia a quella prevista nel resto dell'UE.

Tali operazioni, in sé astrattamente lecite, erano accompagnate da una serie di elementi indicativi di un abuso: da un lato, la circostanza che il brevetto divisionale fosse stato richiesto a distanza di tempo notevole rispetto al brevetto principale e validato solo in alcuni Paesi europei; dall'altro lato, il fatto che al rilascio del brevetto divisionale non fosse seguito né lo sviluppo né tantomeno la commercializzazione di alcun nuovo farmaco.

Tali elementi sono stati ritenuti sufficienti dall'AGCM e dal Consiglio di Stato per ritenere che le facoltà "brevettuali" erano state sfruttate per escludere dal mercato potenziali concorrenti genericisti, con danno sia di questi ultimi sia del SSN in termini di mancato risparmio.¹⁹⁰

Dunque, a un primo livello di lettura, sia in *Avastin-Lucentis* sia in *Pfizer* la disciplina *antitrust*, con annesse sanzioni amministrative (pecuniarie),

¹⁸⁷ P. AUTERI *et alii*, *Diritto industriale: proprietà intellettuale e concorrenza*, Giappichelli, Torino 2012, p. 237; A. SIROTTI GAUDENZI, *Proprietà intellettuale e diritto della concorrenza*, vol. 3, Wolters Kluwer, Milano 2010, p. 448; M. AUTERI, *Il mercato del farmaco. Tra andamenti e prospettive*, Libreriauniversitaria, Padova 2013, p. 48.

¹⁸⁸ Art. 13, regolamento (CE) 469/2009.

¹⁸⁹ Art. 7, regolamento (CE) 469/2009.

¹⁹⁰ Cons. Stato, sez. VI, 12 febbraio 2014, n. 693, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2014, p. 336.

consente di reagire alle manipolazioni della regolazione del mercato, in qualche modo integrandone la portata. Se, però, il diritto *antitrust* fornisce strumenti piuttosto adeguati per la tutela del libero dispiegarsi del gioco della concorrenza, non può dare in sé buona prova laddove si tratta, invece, di compensare i pregiudizi civili patrimoniali subiti dai danneggiati.¹⁹¹

Non è un caso, infatti, che le decisioni in esame, la prima indirettamente, la seconda direttamente, introducano un secondo livello di lettura, agganciando la considerazione dell'illecito anticoncorrenziale a una dimensione prettamente civilistica. Sembra, in effetti, che legando la nozione di illecito *antitrust* alla categoria civilistica tradizionale di abuso del diritto,¹⁹² il Consiglio di Stato (e in parte anche l'AGCM) cerchino di dare un'indicazione precisa in termini di *private enforcement*, e cioè proprio con riguardo alle azioni di risarcimento del danno da violazione delle norme *antitrust*.¹⁹³

Infatti, nel caso *Pfizer*, richiamato dall'AGCM in *Avastin*, il giudice amministrativo afferma esplicitamente che «non si discute qui di una condotta vietata alla luce della tutela brevettuale, ma della portata anticoncorrenziale di una serie di atti, anche, in tesi, in sé legittimi. Del resto, l'abuso di posizione dominante, imputato a *Pfizer*, non è che specificazione della più ampia categoria dell'abuso del diritto, della quale presupposto è, appunto, l'esistenza di un diritto, del quale si faccia un uso strumentale, non coerente con il fine per il quale l'ordinamento lo riconosce: nel caso di specie, l'esclusione dal mercato dei concorrenti».

¹⁹¹ M. BARCELLONA, *Trattato della responsabilità civile*, Utet, Torino 2011, pp. 510 ss.

¹⁹² In generale v. N. LETTIERI *et alii*, *L'abuso del diritto nel dialogo tra le corti nazionali e internazionali*, ESI, Napoli 2014; C. RESTIVO, *Contributo ad una teoria dell'abuso del diritto*, Giuffrè, Milano 2007; S. PATTI, *Abuso del diritto*, in *Digesto delle discipline privatistiche*, vol. I, Utet, Torino 1987, pp. 1 ss.; R. SACCO, *Abuso del diritto*, in R. Sacco (diretto da), *Trattato di diritto civile*, Torino 2001. Per la giurisprudenza e ulteriori riferimenti dottrinali più specifici in materia v. *infra*.

¹⁹³ I problemi di effettività del *private enforcement* sono essenzialmente due: in primo luogo, la difficoltà per i privati di far emergere una condotta anticoncorrenziale (intesa, abuso), per cui si sono introdotti i programmi di clemenza per favorire almeno l'emersione dei cartelli; in secondo luogo, le difficoltà di prova del nesso di causa e del *quantum* del danno patrimoniale (M. CARPAGNANO-G.A. BENACCHIO, *Il Private Enforcement del diritto comunitario della concorrenza: ruolo e competenze dei giudici nazionali*, CEDAM, Padova 2009, pp. 113 ss.).

L'indicazione sistematica non potrebbe essere più netta: l'abuso di posizione dominante è una figura speciale di abuso del diritto.¹⁹⁴ Meno netta, in proposito, è l'AGCM nella sua decisione sul caso *Avastin*, che preferisce mantenersi sul piano del diritto *antitrust*: «è importante richiamare come, proprio in ambito farmaceutico, il Consiglio di Stato ha di recente precisato che i comportamenti d'impresa “pur concretando, se presi singolarmente, l'esercizio di facoltà astrattamente previste dall'ordinamento, anche di settore”, possono configurare fattispecie anticoncorrenziali, in quanto ciò che rileva – sotto il profilo *antitrust* – non è l'astratta legittimità di una condotta, ma l'uso che di una determinata facoltà o diritto viene fatto, potendo risultare illecito un uso strumentale, non coerente con il fine per il quale l'ordinamento lo riconosce».¹⁹⁵ Infatti, nel caso *Pfizer*, precisa in nota l'Antitrust, «le (astrattamente legittime) facoltà di sfruttamento della titolarità di un brevetto sono state ritenute connotate da un palese e insistito intento anticoncorrenziale, qualificato anche in termini di abuso del diritto».¹⁹⁶

Al riguardo, l'AGCM non si preoccupa di inquadrare il fenomeno da un punto di vista civilistico sia perché ciò non interessa direttamente l'Autorità, sia perché, in effetti, non è possibile trasporre *tout court* l'argomentazione del Consiglio di Stato al caso *Avastin*. In quest'ultimo caso, infatti, vengono in considerazione, tra le altre, le condotte di adempimento dei doveri di farmacovigilanza poste in essere da *Roche*. È pertanto evidente che, laddove si discorra di obblighi e non di diritti, viene meno il requisito minimo essenziale perché si possa parlare di abuso del diritto.

In ogni caso, le indicazioni sistematiche del Consiglio di Stato, richiamate anche dall'AGCM, impongono di passare, per così dire, dal sistema alla dogmatica, e cioè alla definizione dei concetti giuridici; in particolare si tratta, nel nostro caso, di fare i conti, in primo luogo, con la nozione classica

¹⁹⁴ Art. 102, TFUE. *Ex multis*, CGUE, 4 maggio 2012, caso C-209/10; CGUE, 19 aprile 2012, caso C-549/10; CGUE, 17 febbraio 2011, caso C-52/09. F. GHEZZI-G. OLIVIERI, *Diritto antitrust*, Giappichelli, Torino 2013, pp. 199 ss.; F. CAPONERA, *L'abuso di posizione dominante*, 2012, p. 55; F. MARABINI, *L'abuso di posizione dominante nella giurisprudenza comunitaria*, Giappichelli, Torino 2004, p. 164; S. MAZZAMUTTO, *Manuale di diritto privato europeo*, vol. 3, Giuffrè, Milano 2007, pp. 271 ss.; *Communication from the Commission - Guidance on the Commission's enforcement priorities in applying Article 82 of the EC Treaty to abusive exclusionary conduct by dominant undertakings* (2009/C, C 45/7).

¹⁹⁵ AGCM, 27 febbraio 2014, p. 81.

¹⁹⁶ *Ibid.*, nota 253.

di abuso del diritto.¹⁹⁷ In secondo luogo, occorre considerare la qualificazione giuridica della manipolazione, da parte di *Roche*, degli obblighi di farmacovigilanza imposti dalla regolazione amministrativa.

Iniziando dal primo aspetto, il Consiglio di Stato elenca i requisiti dell'abuso del diritto, così come enucleati, in maniera tratteggiata, dalla giurisprudenza amministrativa e civile: «la titolarità di un diritto soggettivo in capo ad un soggetto; la possibilità che il concreto esercizio di quel diritto possa essere effettuato secondo una pluralità di modalità non rigidamente predeterminate; la circostanza che tale esercizio concreto, anche se formalmente rispettoso della cornice attributiva di quel diritto, sia svolto secondo modalità censurabili rispetto ad un criterio di valutazione, giuridico od extragiuridico; la circostanza che, a causa di una tale modalità di esercizio, si verifichi una sproporzione ingiustificata tra il beneficio del titolare del diritto ed il sacrificio cui è soggetta la controparte; di conseguenza l'abuso del diritto, lungi dal presupporre una violazione in senso formale, comporta l'utilizzazione alterata dello schema formale del diritto, finalizzata al conseguimento di obiettivi ulteriori e diversi rispetto a quelli indicati dal legislatore».¹⁹⁸

¹⁹⁷ Sia qui consentita una breve nota di metodo. Qui non si tratta, infatti, di fare una rassegna completa e ragionata del dibattito giurisprudenziale e dottrinale in materia di abuso del diritto. Scopo del lavoro, piuttosto, è di verificare come gli strumenti di responsabilità civile attualmente esistenti possano agire virtuosamente sulle zone grigie della regolazione. Trattandosi, pertanto, di un lavoro rigorosamente *de iure condito*, si avrà particolare riguardo alle impostazioni prevalenti in giurisprudenza e dottrina; rendendo ragione di una parte molto selettiva del relativo dibattito, e cioè solo nella misura in cui ciò risulti utile a una migliore comprensione dell'orientamento prevalente.

¹⁹⁸ Per la giustizia amministrativa v. Cons. Stato, sez. III, 17 maggio 2012, n. 2857, in *Foro amm.*, p. 1131; Per la giurisprudenza civile v. invece: Cass. civ., sez. lav., 7 maggio 2013, n. 10568, in *Giustizia Civile Mass.*, 2013; Cass., sez. III, 18 settembre 2009, n. 20106, in *Foro it.*, 2010, I, 85 ss., con note di A. PALMIERI E R. PARDOLESI, *Della serie «a volte ritornano»; l'abuso del diritto alla riscossa*; in *I Contratti*, 2010, pp. 5 ss.; in *Corr. giur.*, 2009, 1577 ss., con nota di MACARIO, *Recesso ad nutum e valutazione di abusività nei contratti tra imprese: spunti da una recente sentenza della Cassazione*; in *Nuova giur. civ. comm.*, 2010, pp. 231 ss., con note di ORLANDI, *Contro l'abuso del diritto (in margine a Cass., 18.9.2009, n. 20106)*, *ibidem*, 129 ss.; di C. SCOGNAMIGLIO, *Abuso del diritto, buona fede, ragionevolezza (verso una riscoperta della pretesa funzione correttiva dell'interpretazione del contratto?)*, *ivi*, pp. 139 ss.; di VIGLIONE, *Il giudice riscrive il contratto tra le parti; l'autonomia negoziale stretta tra giustizia, buona fede e abuso del diritto*, *ibidem*, pp. 148 ss.; in *Obbligazioni e contratti*, 2010, pp. 172 ss., con nota di VETTORI, *L'abuso del diritto..* In senso parzialmente conforme sulla buona fede Cass. civ., 5 marzo 2009, n. 5348, in *Giust. civ. Mass.* 2009, p. 391; Cass. civ., 15 febbraio 2007, n. 3462, in *Il civilista*, 2011, p. 41, con nota di APICELLA; sull'abuso Cass. civ., 8 aprile 2009, n. 8481, in

Questa definizione, che ricorre nelle massime giurisprudenziali senza troppe variazioni, è in parte contraddittoria. Da un lato, infatti, definisce abusivo l'esercizio del diritto se questo viene effettuato in presenza di un elemento dequalificante di tipo giuridico o addirittura non-giuridico; dall'altro lato, identifica l'abuso del diritto con la deviazione del suo esercizio rispetto al suo schema funzionale tipico, che è sì un criterio generico, ma sicuramente (ed esclusivamente) giuridico. La contraddizione, peraltro, non deve essere enfatizzata, in quanto è espressione dell'evoluzione storica del dibattito sull'abuso del diritto:¹⁹⁹ e una massima del genere, che apre al non-giuridico

Riv. dir. trib. 2009, p. 650; Cass. civ., 20 marzo 2009, n. 6800, in *Giust. civ. Mass.*, 2009, p. 493.

¹⁹⁹ «L'uso in sede giudiziale di criteri valutativi di tipo morale può dar luogo, a seconda dei casi, ad una delle seguenti ipotesi: in primo luogo, il giudice può fare ricorso ad un proprio criterio di valutazione (ad esempio, la propria morale critica); in secondo luogo, può fare riferimento alla morale sociale della comunità cui egli appartiene, o a cui appartengono le parti. Una terza possibilità potrebbe essere quella della ricostruzione da parte dell'interprete di una morale «interna» all'ordinamento, la ricostruzione dei valori del legislatore, ecc. (di questo si parlerà nel prossimo paragrafo, sotto l'etichetta dei criteri teleologici). Il primo caso, in cui il giudice valuta l'abusività dell'atto di esercizio del diritto facendo espresso riferimento a propri personali criteri di valutazione, non è invero molto frequente, in linea con quanto accade anche a proposito di altri standard valutativi che sembrerebbero sollecitare una diretta valutazione morale da parte del giudice [...] In questa ipotesi, la decisione relativa al caso individuale diventa un esercizio di massima discrezionalità, e l'interprete potrà scegliere la soluzione tra un insieme di alternative non predeterminate. La seconda possibilità è quella in cui il giudice [...] trae il criterio di valutazione non dal proprio arsenale individuale di valori, ma da criteri condivisi dalla comunità di riferimento, ossia dalla morale sociale o dalla coscienza sociale. Una metodologia di questo tipo è molto diffusa allorché si tratta di dare contenuto in sede giurisprudenziale a clausole elastiche e standard valutativi, ed è stata effettivamente prescritta in sede dottrinale a proposito dell'abuso del diritto, invitando il giudice a ricercare i criteri di valutazione dell'abuso «alla stregua dei criteri vigenti nell'ambiente e nel gruppo in cui l'atto si inquadra». Anche questa strada presenta alcuni problemi. In primo luogo, è questione affatto contingente se la formulazione del divieto di abuso del diritto implichi o meno un rinvio alle valutazioni diffuse nel corpo sociale: se guardiamo in generale al modo in cui sono di fatto formulate le clausole generali e gli standard valutativi nel linguaggio giuridico, ci accorgiamo che effettivamente vi sono dei casi in cui lo standard giuridico fa esplicito rinvio alle valutazioni correnti nella società, mentre altre sembrano demandare al giudice una valutazione o un accertamento di tipo diverso (ad esempio di tipo tecnico); con riferimento all'esperienza italiana, in cui il divieto di abuso del diritto non è positivizzato, e dunque palesemente non esiste qualcosa come una «formulazione letterale» del divieto, configurarlo in un senso (soggettivo) o nell'altro (etico-sociale) dipende totalmente dall'interprete (o dalla teoria di riferimento). In secondo luogo, il giudice può non essere adeguatamente attrezzato per compiere, in maniera accurata, indagini di tipo sociologico su quale sia la portata effettiva del criterio valutativo in questione all'interno della comunità di riferimento; quindi, è dubbio che egli sia in grado di individuare un campione rilevante e di trarne in maniera attendibile criteri di valutazione. In terzo luogo, può essere estremamente

per poi richiudersi immediatamente nel solo giuridico, pur essendo “errata”, non pone problemi pratici di sorta. È, pertanto, un esempio di “massima mentitoria”.²⁰⁰

La nozione che prevale in giurisprudenza è, dunque, essenzialmente funzionale (o teleologica): l’esercizio del diritto è abusivo quando lo stesso viene esercitato per uno scopo diverso da quello previsto dall’ordinamento, realizzando così una sproporzione ingiustificata tra i benefici del titolare e il pregiudizio sofferto da una qualche “controparte”.

Ebbene, pur mantenendo questa impostazione del tutto tradizionale, la decisione del Consiglio di Stato si segnala perché avvicina molto le soluzioni giurisprudenziali a quella parte della dottrina che rivaluta il concetto di abuso del diritto come luogo privilegiato per lo svolgimento del giudizio di ingiustizia del danno nella responsabilità civile.²⁰¹

difficile trarre dalla «società», o anche solo dalla maggioranza di essa, criteri univoci di valutazione; anzi in società complesse, non omogenee e pluraliste è più probabile che accada esattamente il contrario [...] La coscienza sociale può dunque rivelarsi un filtro meramente illusorio alla discrezionalità del giudice, e rendere meno trasparente la sua decisione» (G. PINO, *L'esercizio del diritto soggettivo e i suoi limiti. Note a margine della dottrina dell'abuso del diritto*, in *Ragion pratica*, 2005, 24, pp. 173 ss.).

²⁰⁰ R. SACCO, *La massima mentitoria*, in G. VISINTINI (a cura di), *La giurisprudenza per massime e il valore del precedente con particolare riguardo alla responsabilità civile*, Atti del Convegno di Genova (11-12 marzo 1988), Cedam, Padova 1988, pp. 51 ss.

²⁰¹ «Anche a non considerare che ai detrattori della relazionalità dell’abuso sfugge l’affermazione secondo cui “è persino ovvio che una fattispecie abusiva rileva concretamente solo se e nella misura in cui la condotta incide sulla sfera di interessi di un altro soggetto [...] sicché] l’abuso si colloca in una dimensione necessariamente relazionale”, in ogni caso l’idea dell’abuso del diritto come deviazione dallo scopo, estraneo a qualsivoglia valutazione comparativa, finisce per dare automatica ragione ai detrattori della categoria. E infatti se l’abuso verificasse soltanto le condotte che stanno dentro o fuori lo scopo del diritto e, dunque, consistesse in un giudizio del tutto prevedibile *a priori*, non vi sarebbero d’avvero ragioni per distinguere l’abuso dall’illiceità, con la conseguenza che difendere la categoria dell’abuso e al contempo identificarlo con la deviazione dallo scopo del diritto fa cadere inevitabilmente in un ossimoro [...] Così risulterà abusivo l’esercizio del diritto proprietario a confronto con l’interesse leso, se l’esigenza sostanziale sottesa al primo è prevalentemente quella di ledere il secondo, e dovrà parimenti ritenersi abusiva la minaccia di esercitare un diritto, se l’interesse sostanziale sotteso a tale esercizio non abbia alcuna connessione con l’interesse della controparte che viene coartata alla conclusione di un contratto. Non è la deviazione da uno scopo precostituito a rilevare, ma il bilanciamento e il confronto tra lo scopo-interesse sotteso all’esercizio del diritto e l’interesse leso. In sostanza, l’abuso del diritto implica concettualmente l’esigenza di un bilanciamento di interessi e giudica lo scopo perseguito dal titolare del diritto a confronto e in un’ottica di comparazione rispetto all’interesse leso, guardando – a seconda dei casi – o alla sproporzione fra l’interesse (o scopo) perseguito e l’interesse leso, allorché l’abuso si avvale del paradigma del divieto di

L'art. 2043 c.c., come noto, prevede un obbligo generale di risarcire il danno ingiusto arrecato ad altri. L'ingiustizia del danno è data, nella lettura tradizionale,²⁰² da due elementi diversi: il danno, infatti, per essere qualificato come ingiusto, deve essere *non iure* e *contra ius*. Il danno è *contra ius* quando il fatto lede, secondo l'insegnamento costante della giurisprudenza,²⁰³ un interesse giuridicamente rilevante alla stregua dell'ordinamento. È *non iure* quando il danno non è in qualche modo giustificato. Tipica causa di giustificazione, prevista espressamente nel codice penale (art. 51 c.p.) ma applicata pacificamente anche in sede civile,²⁰⁴ è l'esercizio del diritto. Se, in altri termini, il danno viene cagionato nell'esercizio di un diritto, esso non è un danno ingiusto, e pertanto non è risarcibile. Se, però, il danno deriva da un esercizio abusivo del diritto, le cose cambiano radicalmente.

A questo punto la dottrina in esame distingue due ipotesi fondamentali.

Se, infatti, oggetto dell'abuso è un diritto assoluto, cioè un diritto che si pone in una dimensione relazionale del tutto indeterminata, allora trova applicazione la (ridotta) tutela del divieto di atti emulativi previsto dall'art. 833 c.c. con riferimento al diritto di proprietà.

Se, invece, oggetto dell'abuso è un diritto che si colloca in una dimensione di minima relazionalità, allora trova applicazione il canone generale di buona

atti emulativi, o le modalità di esercizio del diritto a confronto con l'interesse leso, là dove l'abuso del diritto si avvale del parametro della buona fede oggettiva [...] In sostanza il giudizio *ex fide bona* non riguarda puramente il *quomodo* in sé e per sé dell'esercizio, ma considera tali modalità nel bilanciamento tra l'interesse (o fine) perseguito dal titolare del diritto e l'interesse della controparte» (E. NAVARRETTA, *Abuso del diritto e contratti asimmetrici d'impresa*, in *Annuario del contratto*, 2011, pp. 92-93; v. anche in tal senso F.D. BUSNELLI-E. NAVARRETTA, *Abuso del diritto e responsabilità civile*, in *Studi in onore di Rescigno*, V, *Responsabilità civile e tutela dei diritti*, Giuffrè, Milano 1998, p. 106, nonché E. NAVARRETTA, *Bilanciamento di interessi costituzionali e regole civilistiche*, in *Riv. crit. dir. priv.*, 1998, pp. 642 ss.).

²⁰² La lettura è ricorrente nella manualistica (U. BRECCIA *et alii*, *Diritto privato*, II, Utet, Torino 2011, pp. 628 ss.; A. TORRENTE-P. SCHELSINGER, *Manuale di diritto privato*, Giuffrè, Milano 2009, pp. 819 ss.).

²⁰³ A partire dalla nota Cass. civ., 22 luglio 1999, n. 500. Per una panoramica sull'evoluzione storica della categoria dell'ingiustizia del danno, con particolare riguardo al profilo del danno *contra ius datum*, v. E. NAVARRETTA, *L'evoluzione storica dell'ingiustizia del danno e i suoi lineamenti attuali*, in N. LIPARI-P. RESCIGNO (diretto da), *Diritto civile, Attuazione e tutela dei diritti, La responsabilità e il danno*, Giuffrè, Milano 2009, pp. 135 ss.

²⁰⁴ *Ex plurimis*, con particolare riguardo alla responsabilità del giornalista, Cass. civ., 3 febbraio 2015, n. 1939, in *Giust. civ. Mass*, 2015; Cass. civ., 5 dicembre 2014, n. 25739, in *Diritto & giustizia*, 2014, 9 dicembre; Cass. civ., 10 ottobre 2014, n. 21404, in *Foro it.* 2015, c. 118, con nota di A. PALMIERI.

fede-correttezza, previsto dall'art. 1175 c.c. con riferimento al rapporto obbligatorio, a bilanciare le ragioni del danneggiato e del danneggiante.

In ogni caso, l'abuso del diritto viene ricondotto a una violazione di un principio generale di buona fede-correttezza nei rapporti tra i consociati, che, tuttavia, si declina diversamente a seconda della natura del diritto soggettivo in questione e della relazione in cui lo stesso vive.

Ora, nel caso *Pfizer* l'abuso viene sì ricondotto, in prospettiva sistematica, nella sede del giudizio di ingiustizia del danno, in particolare del danno *non iure*, proprio come propone questa parte della dottrina; con la duplice differenza, però, che, in primo luogo, si mantiene un'impostazione di stampo teleologico, che invece tale dottrina critica aspramente;²⁰⁵ in secondo luogo, non si procede alla distinzione tra relazionalità indeterminata e determinata per la quale passa la lettura (analogica) degli artt. 833 e 1175 c.c. Le facoltà di chiedere il brevetto divisionale e il CPC, pertanto, sono state sfruttate abusivamente perché usate non per un apprezzabile motivo economico, ma per finalità puramente anticoncorrenziali, e dunque per scopi diversi da quelli previsti dall'ordinamento.

Procediamo ora con il secondo aspetto sopra richiamato, cioè con le precisazioni che devono essere effettuate con riguardo al caso *Avastin*.

In questo caso l'iter argomentativo della sentenza *Pfizer* può essere adottato soltanto in parte. *Novartis*, infatti, ha sfruttato abusivamente le sue facoltà di "ricerca scientifica" e di "informazione" per differenziare artificialmente gli usi di *Avastin* e *Lucentis*. Allo stesso scopo è stato piegato abusivamente l'esercizio, da parte di *Roche*, della facoltà di non richiedere l'AIC per l'uso oftalmico infra-vitreale di *Avastin*; un comportamento invero privo di alcun significato economico-imprenditoriale.

La stessa *Roche*, poi, ha completato questa artificiosa strategia di differenziazione attraverso un adempimento manipolato degli obblighi di farmacovigilanza. In questo caso, però, con tutta evidenza non può funzionare lo schema dell'abuso, che presuppone, invece, l'esercizio di un diritto o di una facoltà.

²⁰⁵ F.D. BUSNELLI-E. NAVARRETTA, *Abuso del diritto e responsabilità civile*, cit., p. 106.

L'impresa ha, quindi, gioco facile nell'eccepire di non aver fatto altro che assolvere agli obblighi di farmacovigilanza imposti dalla regolazione; che richiede, tra l'altro, di segnalare anche le reazioni avverse legate a usi *off-label* del farmaco autorizzato.²⁰⁶ A tale eccezione l'AGCM oppone un richiamo a *Pfizer* che, però, facendo riferimento all'abuso del diritto, propone uno schema argomentativo insuscettibile di applicazione agli obblighi di farmacovigilanza. Con questo richiamo improprio l'Antitrust probabilmente intendeva sottolineare che, in generale, quel che rileva non è il rispetto formale delle regole, ma occorre procedere a una valutazione "sostanziale" delle condotte; senza però procedere a un'argomentazione giuridica sufficientemente chiara.

Roche, in altri termini, cerca di fare leva sull'esimente dell'adempimento del dovere (art. 51 c.p.),²⁰⁷ che, come le altre scriminanti, rende la condotta lesiva lecita alla stregua dell'intero ordinamento,²⁰⁸ e dunque anche sotto il profilo civile e *antitrust*.

Il problema, nondimeno, è che, tecnicamente parlando, *Roche* non ha davvero adempiuto ai doveri di farmacovigilanza. La normativa in materia, infatti, se impone un obbligo positivo di segnalare le reazioni avverse relative a usi *off-label* del farmaco in oggetto, pone altresì un obbligo negativo (divieto) di segnalare fenomeni che *non* sono reazioni avverse. D'altronde, che *Roche* fosse del tutto convinta della sicurezza dell'uso *off-label* di *Avastin*, è un dato che emerge in maniera incontrovertibile dalle acquisizioni probatorie in possesso dell'Autorità garante.²⁰⁹

Prende così corpo la struttura complessa dell'illecito (*antitrust* e civile) commesso da *Roche* e *Novartis*; un illecito pluripersonale in cui si coordinano funzionalmente una responsabilità da abuso di diritti e una

²⁰⁶ V. *supra*, 1, III, C-D.

²⁰⁷ *Ex multis*, Cass. civ., 8 ottobre 2014, n. 21266, in *Foro it.*, 2015, c. 191; Cass. civ., 6 marzo 2008, n. 6041, in *Giust. civ.*, 2009, p. 2788; Cass. civ., 8 aprile 2003, n. 5505, in *Giust. civ. Mass.*, 2003.

²⁰⁸ Le scriminanti, infatti, hanno l'effetto di escludere l'antigiuridicità del fatto tipico, rendendolo lecito alla stregua dell'intero ordinamento (T. PADOVANI, *Diritto penale*, Giuffè, Milano 2012, pp. 145-150). Sotto il profilo civilistico, dove si preferisce utilizzare la denominazione di cause di giustificazione, ciò si traduce nel fatto che il danno arrecato dal fatto colposo (o doloso) con il consenso del titolare del diritto inciso non è un danno ingiusto, con la conseguenza che non può farsi luogo all'effetto risarcitorio (v., anche per i riferimenti alla dottrina più risalente nel tempo, L. VIOLA, *Studi monografici di diritto civile*, Halley, Milano 2007, p. 408).

²⁰⁹ Agcm, 27 febbraio 2014, pp. 5 ss.

responsabilità da (dolosa o colposa) violazione degli obblighi di farmacovigilanza.

Abbiamo quindi visto che gli strumenti del diritto *antitrust* e quelli della responsabilità civile possono coordinarsi nella promozione di pratiche corrette nel mercato farmaceutico, superando così i limiti della mera regolazione amministrativa.

Giunti a questo punto, si tratta poi di indagare se la responsabilità civile possa intervenire anche laddove non possono operare i meccanismi di tutela della concorrenza.

La risposta positiva al quesito discende dall'impostazione sistematica adottata dal Consiglio di Stato. L'abuso del diritto opera, infatti, come categoria generale, che può concretizzarsi nelle forme di un abuso di posizione dominante o di un'intesa anticoncorrenziale, o anche in condotte che non hanno rilievo *antitrust*. In concreto, tuttavia, l'onere della prova posto in capo all'attore *ex art.* 2043 c.c. si fa particolarmente gravoso, non potendosi sfruttare i poteri istruttori dell'Autorità *antitrust* e le presunzioni giurisprudenziali e in via di introduzione su impulso della normativa comunitaria.²¹⁰

È ora possibile formulare qualche riflessione conclusiva. La più recente giurisprudenza e prassi amministrative mostrano come il diritto della tutela della concorrenza possa essere utile per gettare nuova luce e rivitalizzare istituti tradizionali del diritto civile, anche in un'ottica di complementarità istituzionale con la regolazione amministrativa.²¹¹ La direzione intrapresa è netta, ma ci sono ancora problemi significativi da risolvere. Il primo riguarda i limiti della definizione teleologica della nozione di abuso del diritto; una definizione che rischia di attribuire un potere giudiziale pericolosamente ampio di controllo sulle pratiche commerciali delle imprese. Il secondo riguarda, invece, la difficoltà di provare, da parte dell'attore *ex art.* 2043 c.c., l'elemento soggettivo, il nesso di causalità e l'ammontare dei danni da mancato risparmio conseguenti all'illecito.

²¹⁰ Direttiva 2014/104/UE (v. *infra*).

²¹¹ F. CAFAGGI, *A Coordinated Approach to Regulation and Civil Liability in European Law: Rethinking Institutional Complementarities*, EUI working paper, Law, 2005/13, EUI, Firenze 2005, pp. 6 ss.

Sotto questo profilo, parte della giurisprudenza italiana aveva cercato di intervenire attraverso meccanismi presuntivi.²¹² Inoltre, la direttiva 2014/104/UE mira ad alleggerire l'onere probatorio a carico dei danneggiati, favorendo così prospettive di *private enforcement* in ipotesi di illecito *antitrust* e civile. L'art. 17, secondo comma, infatti, introduce una presunzione di sussistenza del danno quando la violazione delle norme sulla concorrenza consista in un cartello, in quanto in tale ipotesi è sistematicamente presente un sovrapprezzo illegale. L'art. 14, inoltre, riconosce il diritto a ottenere il risarcimento del danno anche agli acquirenti indiretti, per i quali si presume l'avvenuto trasferimento del prezzo quando l'acquirente indiretto ha acquistato beni o servizi oggetto della violazione del diritto della concorrenza.

Nelle ipotesi in cui la tutela *antitrust* non arriva, viceversa, l'onere della prova ex art. 2043 c.c. continua a essere gravoso per l'attore, potendosi

²¹² Tale orientamento giurisprudenziale, che richiama il noto principio di "vicinanza della prova" è relativo alla tutela della concorrenza nel settore assicurativo: «nel caso in cui l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato abbia sanzionato un'impresa di assicurazione per un'intesa restrittiva della concorrenza, il consumatore che promuova azione di risarcimento dei danni ex art. 33, secondo comma, della legge n. 287/1990 assolve l'onere della prova a suo carico con la produzione del provvedimento sanzionatorio e con la produzione della sua polizza. Infatti, il provvedimento del Garante, cui deve riconoscersi elevata attitudine a provare tanto la condotta anticoncorrenziale quanto l'astratta idoneità della stessa condotta a procurare un danno ai consumatori, consente di presumere, senza violazione del principio *praesumptum de praesumpto non admittitur*, che dalla condotta anticoncorrenziale sia effettivamente scaturito un danno per la generalità degli assicurati, nel quale è ricompreso, come essenziale componente, il danno subito dai singoli assicurati, mentre è onere dell'impresa assicurativa, anche alla stregua del principio di vicinanza, offrire prova contraria a dimostrazione della interruzione del nesso causale tra l'illecito antitrust e il danno patito tanto dalla generalità dei consumatori quanto dal singolo. Accertata l'esistenza di un danno risarcibile, il giudice può procedere in via equitativa alla relativa liquidazione, determinando l'importo risarcitorio in una percentuale del premio pagato» (Cass. civ., sez. I, 28 maggio 2014, n. 11904, in *Foro it.*, 2014, c. 1729, con nota di R. PARDOLESI; Cass. civ., sez. I, 22 maggio 2013, n. 12551, in *Giust. civ. Mass.*, 2013; Cass. civ., sez. III, 14 marzo 2011, n. 5941 e 5942, in *Dir. e fiscalità assicur.*, 2012, p. 190). «La Cassazione ha affermato che la decisione dell'Autorità che determini e, in particolare, quantifichi sulla base dell'analisi dedotta in motivazione, il nesso causale tra l'intesa illecita e un peggioramento delle condizioni contrattuali subite dai consumatori, è indizio pregnante della sussistenza di un danno al consumatore. Secondo la Cassazione, pertanto, se l'attore prova un peggioramento delle proprie condizioni contrattuali (nel caso RC auto, aumento del costo della polizza) e una correlazione di tale peggioramento con il danno al mercato nel suo insieme provocato dall'intesa illecita, vi è un indizio di prova del danno al singolo, salvo che il convenuto allegghi fatti che interrompano il nesso causale tra l'intesa illecita e il danno che si assume sofferto» (L. VASQUES, *Private enforcement della disciplina antitrust in Italia: si può fare?*, in *Danno e Resp.*, 2012, p. 824).

ipotizzare, al limite, un ruolo per il principio giurisprudenziale ormai consolidato della “vicinanza della prova”.²¹³

C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica

Anzitutto, abbiamo visto *supra* che le politiche EMA in materia di accesso alle informazioni cliniche attribuiscono alle imprese farmaceutiche richiedenti l’AIC la facoltà di chiedere all’Agenzia del farmaco la censura delle informazioni riguardanti i possibili nuovi usi del farmaco del quale si chiede l’autorizzazione. Tale facoltà è prevista a tutela degli interessi commerciali dell’impresa, dal momento che simili dati possono costituire *commercially confidential information*.²¹⁴

La richiesta di censura, tuttavia, può prestarsi ad usi strumentali. Essa, infatti, può essere volta a evitare che emergano in tutto o in parte i rischi associati all’uso fuori registrazione del farmaco. In alternativa, può essere finalizzata a

²¹³ Il principio di “vicinanza della prova” postula che l’onere della prova deve ricadere sulla parte per la quale la prova del fatto da dimostrare sia più semplice. Storicamente è stato elaborato a partire dal problema della prova dei fatti negativi (*negativa non sunt probanda*). In giurisprudenza v., *ex pluribus*, soprattutto con riguardo al settore della responsabilità sanitaria, Cass. civ., sez. III, 29 maggio 2015, n. 11191, inedita; Cass. civ., 19 maggio 2004, n. 9471, inedita; Cass. civ., 21 giugno 2004, n. 11488, in *Danno e resp.*, 2005, p. 23, con nota di R. DE MATTEIS, *La responsabilità medica ad una svolta?*; Cass. civ., 30 ottobre 2001, n. 13533, in *Giust. civ.*, 2002, p. 1934. R. BALASSO-P. ZEN, *La professione tecnica nella legislazione e nella giurisprudenza*, Maggioli, Rimini 2012, p. 102; M. FRAZZINI *et alii*, *La responsabilità del medico. La casistica individuata dalla giurisprudenza*, Halley, Macerata 2006, p. 168; L. RUBINO, *Danno da emotrasfusioni (e da somministrazione di emoderivati)*, Wolters Kluwer, 2008, p. 168; C. RUPERTO, *La giurisprudenza sul codice civile. Coordinata con la dottrina. Libro IV*, Giuffrè, Milano 2012, p. 145; G. CASSANO, *La responsabilità civile del medico e della struttura sanitaria*, Maggioli, Rimini 2010, p. 183.

²¹⁴ «EMA confirms its opinion that clinical reports are not confidential. However, some very limited information contained in a clinical report may be considered commercially confidential, e.g. when the information reveals as yet undisclosed commercial development plans, and in these cases may be redacted. The redaction of information contained in a clinical study report is a dynamic process that evolves over time. Information that may have been considered confidential at a certain point in time may no longer fall under this category at a later time, depending on the development of the medicine and the availability of public information on those plans. EMA applies its technical and scientific competence in the assessment of claims of confidentiality made by pharmaceutical companies and in the redaction of clinical study reports» (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/02/WC500182064.pdf).

evitare che si acquisti consapevolezza sulla perfetta sicurezza di tale possibile nuovo uso.

La prima ipotesi, in cui i rischi relativi all'uso del prodotto sono "sotto-esposti", pone un problema per la salute dei pazienti. Di conseguenza, tale ipotesi può essere ricondotta nell'ambito dei rapporti tra imprese farmaceutiche e pazienti (v. *infra*, D). La seconda ipotesi, al contrario, in cui i rischi tendono ad essere "sovrastimati", può rientrare in una strategia simile a quelle messe in campo in *Avastin*; per cui possono tornare utili le conclusioni che sono state formulate *supra*, B, con riferimento ai rapporti tra tutela della concorrenza (in particolare abuso di posizione dominante e intesa) e responsabilità civile (in particolare abuso del diritto e regola generale di responsabilità *ex art.* 2043 c.c.).

Questo profilo delle politiche EMA, insomma, non presenta particolari tratti di autonomia.

In secondo luogo, i ricercatori che intendano accedere alle informazioni cliniche presentate dall'impresa all'EMA devono aderire alle relative condizioni d'uso, impegnandosi, *inter alia*, a non compiere atti commercialmente scorretti e, in particolare, a che i *clinical report* non siano usati per ottenere o modificare un'AIC «ovunque nel mondo». L'adesione alle condizioni d'uso comporta l'insorgere di un vero e proprio vincolo contrattuale tra Agenzia del farmaco e ricercatori, in cui la legge applicabile è, per clausola del patto stesso,²¹⁵ l'inglese *Contracts Act, Rights of Third Parties* (1999). Per la descrizione puntuale del disposto dello *statute* si rimanda pertanto al capitolo 6, relativo al ruolo della responsabilità civile nel Regno Unito. Basti anticipare, in questa sede, che l'atto attribuisce all'impresa farmaceutica interessata, parte terza rispetto al contratto, tutti i rimedi che le sarebbero spettati se fosse stata parte contrattuale (inclusi l'esecuzione in forma specifica e il risarcimento dei danni).²¹⁶ Queste condizioni d'uso, per loro espressa previsione,²¹⁷ e ogni controversia relativa alle stesse, anche di natura extracontrattuale, sono governate dal diritto di

²¹⁵ § 5, *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*, 2 ottobre 2014.

²¹⁶ V. *infra*, 6, II, C.

²¹⁷ § 6, *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*, 2 ottobre 2014.

Inghilterra e Galles. La giurisdizione di riferimento, analogamente, è conferita, dalle stesse condizioni d'uso, alle corti di Inghilterra e Galles.²¹⁸

Per questi motivi sarebbe giocoforza concludere che la trattazione del tema dovrebbe essere demandata al capitolo sul ruolo della responsabilità civile nel Regno Unito (v. *infra*, 6). Tuttavia, il condizionale è d'obbligo: infatti, si deve segnalare un'incongruenza in cui sembra essere caduta l'EMA nella redazione delle nuove *policy*.

In linea di massima, sia la scelta della legge applicabile sia l'individuazione delle giurisdizione sono compatibili con il diritto italiano e comunitario. Nell'Unione Europea, infatti, la materia della scelta della legge applicabile era regolata dalla Convenzione di Roma (1980) sulla legge applicabile alle obbligazioni contrattuali. In Italia, l'art. 57, l. 31 maggio 1995, n. 218 («Riforma del sistema italiano di diritto internazionale privato») rinviava espressamente alla Convenzione in questione, che dispone, all'art. 3, che «il contratto è regolato dalla legge scelta dalle parti. La scelta dev'essere espressa, o risultare in modo ragionevolmente certo dalle disposizioni del contratto o dalle circostanze». Oggi tali disposizioni sono sostanzialmente riprodotte dall'art. 3, primo comma, regolamento (CE) 593/2008. Inoltre, sotto il profilo della scelta della giurisdizione, l'art. 4, secondo comma, l. 31 maggio 1995, n. 218 prevede che «la giurisdizione italiana può essere convenzionalmente derogata a favore di un giudice straniero o di un arbitro estero se la deroga è provata per iscritto e la causa verte su diritti disponibili».

Peraltro, mentre le condizioni d'uso stabiliscono che tutte le controversie (anche quelle extracontrattuali) nascenti dal “contratto” sono regolate dal diritto inglese, l'art. 14, primo comma, regolamento (CE) 864/2007 prevede che «le parti possono convenire di sottoporre l'obbligazione extracontrattuale ad una legge di loro scelta: *a*) con un accordo posteriore al verificarsi del fatto che ha determinato il danno o *b*) se tutte le parti esercitano un'attività commerciale, anche mediante un accordo liberamente negoziato prima del verificarsi del fatto che ha determinato il danno». Fuori da queste ipotesi (incluso anche il nostro caso, dato che l'EMA, *ictu oculi*, non svolge attività commerciali) trova applicazione l'art. 4, regolamento (CE) 864/2007,

²¹⁸ § 7, *ivi*.

secondo cui, come regola generale, «la legge applicabile alle obbligazioni extracontrattuali che derivano da un fatto illecito è quella del paese in cui il danno si verifica, indipendentemente dal paese nel quale è avvenuto il fatto che ha dato origine al danno».

Ma se la responsabilità dell'utente per violazione delle condizioni d'uso ha, nei confronti del terzo-impresa farmaceutica, natura extracontrattuale;²¹⁹ e se, delle parti del contratto, l'EMA non svolge sicuramente attività commerciale, allora il disposto dell'art. 4, regolamento (CE) 864/2007 non lascia troppi dubbi. Le parti del contratto non possono, prima del verificarsi del fatto che ha determinato il danno, pattuire contrattualmente la legge applicabile. Di conseguenza, se il danno per l'impresa farmaceutica si verifica in Italia, troverà applicazione il diritto italiano. Ciò significa, in sostanza, che l'impresa farmaceutica dovrà agire verso l'utente ai sensi della regola generale di responsabilità *ex art. 2043 c.c.*, con il gravoso onere probatorio ad essa pertinente; non potendo beneficiare del più favorevole regime inglese, previsto dall'EMA, a detta di taluni osservatori, a beneficio delle imprese farmaceutiche.

Tale soluzione, in effetti, sembra più in linea con l'ispirazione generale delle nuove politiche EMA, con la loro insistenza sul fatto che i dati clinici dovrebbero essere considerati, come regola generale, di pubblico dominio e non oggetto di proprietà privata, esaltando così la libertà di ricerca scientifica e ponendo a carico dell'impresa terza l'onere di dimostrare che di certe informazioni, anche riguardanti eventuali usi fuori etichetta, sia stato fatto un uso illecito.

D. Imprese farmaceutiche e pazienti

²¹⁹ In effetti, l'impresa farmaceutica resta terza rispetto al vincolo contrattuale utente-agenzia. Pertanto, in ipotesi di violazione delle condizioni d'uso, insorgerà in capo all'utente, nei confronti del terzo danneggiato, una forma di responsabilità extracontrattuale da contratto (*ex multis*, Cass. civ., 8 giugno 1955, n. 1767, in *Mass. Giur. it.*, 1955, p. 432; Cass. civ., 7 agosto 1962, n. 2441, in *Mass. Giur. it.*, 1962, p. 838; Cass. civ., 17 giugno 1967, n. 1430, in *Mass. Giur. it.*, 1967, p. 549; Cass. civ., 30 luglio 1969 n. 2903, in *Giur. it.*, 1969, p. 1188; Cass. civ., 7 agosto 1982 n. 4437, in *Giur. it.*, 1982, p. 1125; Cass. civ., 29 marzo 1983, n. 2278, in *Giur. it.*, 1983, p. 588).

Abbiamo visto *supra* come l'esercizio della facoltà di chiedere la censura di informazioni su possibili nuovi usi del farmaco possa essere utilizzata strumentalmente dalle imprese produttrici per guadagnare o conservare quote di mercato sotto-stimando la percezione dei rischi associati all'uso *off-label* di determinati medicinali. Questa indicazione introduce un nuovo profilo da prendere in considerazione, cioè quello del rapporto tra imprese farmaceutiche e pazienti o consumatori.

A tale rapporto risulta astrattamente applicabile la normativa di ascendenza comunitaria in materia di responsabilità civile da prodotto difettoso. La materia è regolata dalla direttiva 1985/374/CEE e la disciplina italiana di attuazione è contenuta nel c.d. Codice del consumo (d. lgs. 6 settembre 2005, n. 206 e successive modifiche), più precisamente nel titolo II (artt. 114-127).²²⁰ L'art. 114, cod. cons. prevede che il produttore è responsabile per i danni derivanti dai difetti del prodotto. A sua volta, il prodotto è considerato difettoso «quando non offre la sicurezza che ci si può legittimamente attendere tenuto conto di tutte le circostanze» (art. 117, primo comma, cod. cons.), tra le quali il modo in cui il prodotto è stato immesso in circolazione, l'uso al quale può essere ragionevolmente destinato e il tempo in cui è stato messo in circolazione (art. 117, primo comma, lett. *a*, *b* e *c*, cod. cons.). Infatti, in primo luogo, «un prodotto non può essere considerato difettoso per il solo fatto che un prodotto più perfezionato sia stato in qualunque tempo messo in commercio» (art. 117, secondo comma, cod. cons.). In secondo luogo, la responsabilità è esclusa se «lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche, al momento in cui il produttore ha messo in circolazione il prodotto, non permetteva ancora di considerare il prodotto come difettoso» (art. 118, lett. *e*, cod. cons.).

Pertanto, riproducendo in maniera pressoché esatta le analoghe disposizioni della direttiva comunitaria,²²¹ il parametro di riferimento per valutare il carattere difettoso del prodotto è dato dallo stato delle conoscenze scientifiche quando il prodotto è stato messo in circolazione. La giurisprudenza della Corte di giustizia ha da tempo chiarito il significato

²²⁰ P.G. MONATERI, *La Responsabilità dei prodotti*, in AA. VV., *Illecito e responsabilità*, in M. BESSONE, *Trattato di diritto privato*, vol. X, tomo II, Utet 2002, pp. 225 ss; R. PARDOLESI-G. PONZANELLI (a cura di), *Commentario alla responsabilità da prodotti difettosi*, in *Nuove leggi civ. comm.*, 1989, pp. 497 ss.

²²¹ Art. 7, lett. *e*, direttiva 1985/374/CEE.

dell'enunciato. Infatti, secondo l'Avvocato generale Tesauro,²²² in questo seguito sostanzialmente dalla Corte di giustizia,²²³ «lo stato delle conoscenze scientifiche non può essere identificato con le opinioni espresse dalla maggioranza degli studiosi, ma con il livello più avanzato delle ricerche effettuate in un determinato momento».²²⁴ Ciò, tuttavia, pone il problema della disponibilità e dell'accesso alle conoscenze più avanzate. Infatti, «esistono, per essere chiari, differenze non lievi, sul piano della rapidità della messa in circolazione e dell'ampiezza della diffusione, fra uno studio di un ricercatore di una università statunitense pubblicato su una rivista internazionale di lingua inglese e, per riprendere un esempio fatto dalla Commissione, una analoga ricerca di uno studioso della Manciuria, pubblicata in lingua cinese sulla locale rivista scientifica, che non oltrepassa i confini della regione. Nella situazione appena descritta, sarebbe irrealistico e, direi, irragionevole ritenere che lo studio in lingua cinese abbia le stesse possibilità dell'altro di essere conosciuto da un fabbricante di prodotti europeo. Non credo, cioè, che in un caso del genere il produttore potrebbe essere ritenuto responsabile perché, al momento in cui ha messo in circolazione il prodotto, il brillante ricercatore asiatico ne aveva scoperto il difetto».²²⁵ Il carattere difettoso del prodotto, dunque, deve essere valutato alla luce dello stato più avanzato delle conoscenze scientifiche al momento in cui il prodotto è stato immesso in commercio.

Pertanto, deve essere introdotta una prima distinzione. La difettosità del farmaco, con riguardo a un suo uso *off-label*, può emergere alla luce dello

²²² G. TESAURO, *Conclusioni dell'Avvocato generale*, 23 gennaio 1997, causa C-300/95.

²²³ CGUE, 29 maggio 1997, causa C-300/95.

²²⁴ G. TESAURO, *Conclusioni*, cit., § 21. V. altresì § 22: «tale interpretazione, che coincide con quella suggerita dalla Commissione in udienza attraverso alcuni esempi assai pertinenti, è la più aderente alla *ratio* della disciplina comunitaria: al produttore devono essere addossati i rischi prevedibili, dai quali egli è in grado di tutelarsi o in via preventiva, incrementando la sperimentazione e gli investimenti nella ricerca; oppure in via successiva, stipulando un contratto di assicurazione contro la responsabilità civile, tale da coprire gli eventuali danni causati dal difetto del prodotto. Nel momento in cui esiste nel panorama scientifico del tempo anche una voce isolata (che, come la storia della scienza insegna, potrebbe diventare, con il passare del tempo, *opinio communis*), che abbia manifestato la potenziale difettosità e/o pericolosità del prodotto, il suo fabbricante non si trova più di fronte ad un rischio imprevedibile, in quanto tale estraneo all'ambito di applicazione del regime imposto dalla direttiva».

²²⁵ Ivi, §§ 23-24.

stato più avanzato delle conoscenze scientifiche quando lo stesso sia stato per la prima volta commercializzato. In alternativa, la difettosità può risultare in un momento successivo.

Se nella seconda ipotesi opera l'esimente di cui all'art. 118, lett. *e*, cod. cons., nel primo caso occorre fare una precisazione. Infatti, secondo parte della dottrina,²²⁶ il produttore potrebbe pur sempre difendersi eccependo che del farmaco sia stato fatto un uso irragionevole, ai sensi dell'art. 117, primo comma, lett. *b*, cod. cons. In realtà, mentre il carattere difettoso del prodotto deve essere valutato rispetto allo stato più avanzato delle conoscenze, ai fini della legittima prescrizione fuori registrazione di un farmaco, è richiesto, *inter alia*, che tale impiego sia «noto e conforme a lavori su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale», ai sensi dell'art. 3, secondo comma, d.l. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in l. 8 aprile 1998, n. 94 (c.d. legge Di Bella). In altri termini, se un singolo articolo scientifico rileva il difetto dell'uso fuori registrazione, mentre la generalità delle pubblicazioni ne attesta la sostanziale efficacia, tale impiego *off-label* è difettoso ai sensi del Codice del consumo, ma perfettamente legittimo ai sensi della legge Di Bella e ragionevole *ex art.* 117, cod. cons. Ovviamente la responsabilità è esclusa se il difetto era stato in qualche modo indicato dal produttore nella presentazione del prodotto, nelle istruzioni o nelle avvertenze fornite, ai sensi dell'art. 117, primo comma, lett. *a*, cod. cons.

Giova ricordare che nella responsabilità da prodotto difettoso, il danneggiato è tenuto a provare «il difetto, il danno, e la connessione causale tra difetto e danno» (art. 120, primo comma, cod. cons.), spettando invece al produttore una delle esimenti *ex art.* 118, cod. cons. L'azione, infine, si prescrive in tre anni «dal giorno in cui il danneggiato ha avuto o avrebbe dovuto avere conoscenza del danno, del difetto e dell'identità del responsabile» (art. 125, primo comma, cod. cons.).

Se, invece, l'uso *off-label* del farmaco non poteva essere considerato “difettoso” alla luce dello stato delle conoscenze scientifiche al momento dell'immissione in commercio, allora la disciplina della responsabilità da prodotto non può essere invocata.

²²⁶ F. MASSIMINO, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label*, in *Danno e resp.*, 2010, p. 1104.

Questo è essenzialmente il motivo per cui si è sempre preferito in giurisprudenza, in materia di responsabilità civile da farmaci, applicare il ben più favorevole regime di cui all'art. 2050 c.c.²²⁷ La commercializzazione di farmaci, infatti, rappresenta per opinione pressoché unanime un'attività pericolosa "per sua natura";²²⁸ conseguentemente, chi esercita tale attività è

²²⁷ Il *leading case*, precedente all'introduzione della r.c. prodotti, è stato determinato dal *Trilergan*, che ha dato vita ad un'articolata vicenda processuale: Trib. Napoli, 9 ottobre 1986, in *Resp. civ. prev.*, 1988, p. 407; in *Foro it.*, Rep. 1988, voce *Responsabilità civile*, n. 143; App. Trieste, 16 giugno, 1987, in *Resp. civ. prev.*, 1988, p. 334 e in *Foro it.*, Rep. 1989, voce *Responsabilità civile*, n. 109; Trib. Roma, 27 giugno 1987, in *Nuova giur. civ.*, 1988, p. 475; Trib. Milano, 19 novembre 1987, in *Foro it.*, 1988, c. 144; App. Roma, 17 ottobre 1990, in *Giur. it.*, 1991, p. 816, con nota di G. TASSONI, *La produzione di farmaci tra l'art. 2050 c.c. e i c.d. "development risk"*; Cass. civ., 15 luglio 1987, n. 6241, in *Foro it.*, 1988, c. 144, con nota di D. CARUSO, *Quando il rimedio è peggiore del male*; in *Nuova giur. civ. comm.*, 1988, p. 475, con nota di E. DA MOLO, *Responsabilità civile per attività di produzione e commercio di farmaci*; in *Resp. civ.*, 1988, p. 406, con nota di G. TASSONI, *Responsabilità del produttore di farmaci "per rischio di sviluppo" e art. 2050 c.c.*; Cass. civ., 27 luglio 1991, n. 8395, in *Giur. it.*, 1992, p. 1331, con nota di A. BARENGHI, *In tema di farmaci difettosi*; Cass. civ., 20 luglio 1993, n. 8069, in *Foro it.*, 1994, c. 445; in *Resp. civ. prev.*, 1994, p. 61, con nota di A. BUSATO, *I danni da emoderivati: le diverse forme di tutela*, e in *Giust. civ.*, 1994, p. 1057, con nota di A. BARENGHI, *Brevi note in tema di responsabilità per danni da emoderivati difettosi tra obiter dicta e regole giurisprudenziali*; Cass. civ., 1° febbraio 1995, n. 1138, in *Resp. civ. prev.*, 1996, p. 164, con nota di S. BASTIANON, *La Cassazione, il "Trilergan" e la responsabilità per danni da emoderivati infetti*; Cass. civ., 27 gennaio 1997, n. 814, in *Corr. giur.*, 1997, p. 291.

²²⁸ La pericolosità è comunemente definita la probabilità, di grado superiore al normale, di danneggiare terzi. La valutazione della potenzialità lesiva dell'attività deve essere svolta attraverso un criterio quantitativo, che tenga conto del numero di danni abitualmente causati dall'attività, impiegando, a tal fine, dati statistici ed elementi tecnici e di comune esperienza. Per la giurisprudenza più risalente nel tempo v. Cass. civ., 23 giugno 1967, n. 1550, in *Resp. civ. prev.*, 1967, p. 554; Cass. civ., 11 novembre 1987, n. 8304, in *Foro it.*, *Repertorio* 1987, voce «Resp. civ.», n. 116; Cass. civ., 21 dicembre 1992, n. 13530, in *Resp. civ. prev.*, 1993, p. 821. In dottrina, G. GENTILE, *Responsabilità per l'esercizio di attività pericolose*, in *Resp. civ. prev.*, 1950, p. 97; M. COMPARTI, *Esposizione al pericolo e responsabilità civile*, ESI, Napoli 1965, p. 291; M. FRANZONI, *Dei fatti illeciti*, in *Comm. Scialoja e Branca*, Zanichelli, Bologna-Roma 1992, pp. 482 ss. Dopo il caso *Trilergan* si segnalano in tal senso, nella giurisprudenza di merito, Trib. Bergamo, 23 novembre 2013, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2014, p. 292 («in tema di responsabilità presunta per l'esercizio di attività pericolosa, ex art. 2050 c.c., il danneggiato ha il solo onere di provare l'esistenza del nesso causale tra l'attività pericolosa ed il danno subito, mentre incombe sull'esercente l'attività pericolosa l'onere di provare di avere adottato tutte le misure idonee a prevenire il danno. Di conseguenza, ove sia applicabile la disciplina prevista dall'art. 2050 c.c. alla fattispecie del danno da prodotto farmaceutico, è esente da responsabilità il produttore del farmaco che abbia causato effetti indesiderati non dipesi da difformità presenti nel medicinale assunto rispetto a quello normalmente prodotto, né effetti nocivi sconosciuti al momento in cui il prodotto è stato messo in circolazione, bensì effetti indesiderati noti, la cui rara possibilità di insorgenza, all'esito della valutazione comparativa di rischi e benefici, non impedisce la distribuzione del prodotto; ciò ancor più in presenza di un foglietto

responsabile per i danni derivanti dalla stessa, a meno che non dimostri «di avere adottato tutte le misure idonee a evitare il danno». Come nell'ipotesi del danno da prodotto difettoso, siamo di fronte a una forma di responsabilità oggettiva;²²⁹ con la differenza che il regime *ex art.* 2050 c.c. risulta di gran lunga più favorevole al danneggiato, essendo la prova liberatoria per il danneggiante piuttosto gravosa, non rilevando, per esempio, l'eccezione del "rischio da sviluppo". La dottrina ritiene che anche gli impieghi *off-label* di farmaci costituiscano attività pericolosa ai sensi dell'art. 2050 c.c.²³⁰ Qui però occorre distinguere tra la posizione del medico e quella del produttore. Quanto al primo, si rimanda al seguente sotto paragrafo (v. *infra*, E). Con riguardo, invece, al secondo, si ritiene che «le misure idonee a evitare il danno» possano essere rappresentate da «adeguate e corrette informazioni nel foglietto illustrativo».²³¹

In realtà si pone un problema di compatibilità con il diritto comunitario. L'art. 13, direttiva 1985/374/CEE, infatti, prevede che «la presente direttiva lascia impregiudicati i diritti che il danneggiato può esercitare in base al diritto relativo alla responsabilità contrattuale o extracontrattuale o in base ad un regime speciale di responsabilità esistente al momento della notifica della direttiva». La giurisprudenza della Corte di giustizia, da questo punto di vista, ha affermato che la direttiva in parola realizza un'armonizzazione totale e non minima, alla luce degli obiettivi espressi nei considerando iniziali (cioè non falsare la libera concorrenza nel mercato interno e la protezione uniforme

illustrativo che evidenzia in modo chiaro le peculiarità, le caratteristiche ed i possibili effetti indesiderati, tra cui anche quello insorto nel danneggiato»); e Trib. Roma, 20 giugno 2002, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2003, p. 305 («l'attività di importazione e commercializzazione di farmaci è classificabile quale attività pericolosa ai sensi dell'art. 2050 c.c. in quanto caratterizzata dalla probabilità statistica di eventi dannosi e dalla gravità dei danni ragionevolmente prevedibili. Ad essa, infatti, è connaturale una apprezzabile potenzialità lesiva ed ad essa è destinato un articolato complesso di norme volte a garantire la pubblica salute e l'incolumità»).

²²⁹ Cass. civ., sez. III, 14 maggio 2013, n. 11575, in *Guida al diritto*, 2013, 33, p. 57; Cass. civ., sez. III, 4 maggio 2004, n. 8457, in *Foro it.*, 2004, c. 2378.

²³⁰ A. QUERCI, *Responsabilità per danno da farmaci: quali i rimedi a tutela della salute?*, in *Danno e resp.*, 2012, p. 353.

²³¹ F. MASSIMINO, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali*, cit., p. 1117; Trib. Milano, 29 marzo 2005, n. 3520, in *Rass. dir. farm.*, 2006, I, 34, che ha ritenuto non responsabile un'impresa, che si era limitata ad indicare nel foglietto illustrativo le informazioni richieste dal d.lgs., 30 dicembre 1992, n. 540 in materia di etichettatura dei medicinali per uso umano, pur omettendo di segnalare, nel bugiardino, effetti collaterali ritenuti molto rari o comunque di "modesta rilevanza" nelle pubblicazioni scientifiche

dei consumatori).²³² Coerentemente, la Corte ha interpretato l'art. 13, direttiva 1985/74/CEE nel senso che «i diritti attribuiti dalla normativa di uno Stato membro ai danneggiati a causa di un prodotto difettoso, in forza di un regime generale di responsabilità basato sullo stesso fondamento della disciplina attuata dalla suddetta direttiva, possono essere limitati o ristretti in seguito al recepimento di quest'ultima nell'ordinamento giuridico interno del suddetto Stato».²³³ Infatti, l'ambito operativo della direttiva in questione «non esclude l'applicazione di altri regimi di responsabilità contrattuale o extracontrattuale che si basino su elementi diversi, come la garanzia dei vizi occulti o la colpa».²³⁴

È chiaro, dunque, che l'art. 2050 c.c., considerato da questo angolo visuale, rischia di finire sotto la scure della Corte di giustizia. Esso, infatti, prevedendo una forma di responsabilità oggettiva come nel caso della responsabilità da prodotti difettosi, ne ha il medesimo fondamento; di conseguenza, predisponendo diritti più estesi di quelli previsti nella direttiva 1985/374/CEE, finisce per contrastare con gli obiettivi di “armonizzazione totale” perseguiti dalla direttiva stessa, falsando il gioco della concorrenza nel mercato interno e la tutela uniforme dei consumatori. L'unica possibilità di fare salvo l'art. 2050 c.c. è dimostrare che la disposizione prevede un regime speciale di responsabilità preesistente ai sensi dell'art. 13, direttiva 1985/374/CEE. Peraltro, nel confronto tra la nozione di “prodotto difettoso” e quella di “attività pericolosa”, nelle rispettive interpretazioni prevalenti, non si pongono in rapporto di genere a specie, dal momento che, per esempio, nell'ampia nozione di attività pericolosa rientrano anche servizi o comunque attività,²³⁵ che invece sono esclusi dall'ambito operativo della direttiva

²³² CGUE, 25 aprile 2002, causa C-52/00 (Commissione c. Francia); CGUE, 25 aprile 2002, causa C-154/00 (Commissione c. Grecia); CGUE, 25 aprile 2002, causa C-183/00 (González Sánchez). V. nota successiva.

²³³ CGUE, 25 aprile 2002, n. C-183/00, in *Danno e resp.*, 2002, pp. 725 ss.; in *Foro it.*, 2002, c. 294, con nota di A. PALMIERI e R. PARDOLESI. V., altresì, CGUE, 25 aprile 2002, C-154/00 e C-52/00, in *Foro it.*, 2002, c. 294; CGCE, sez. I, 4 giugno 2009, C-285/08, in *Danno e resp.*, 2010, pp. 125 ss., con nota di M. E. ARBOUR, *Da Leroy Somer a Aventis Pasteur: ancora a proposito della Direttiva prodotti difettosi*; in *Resp. civ. prev.*, 2010, p. 1004, con nota di A. VENCHIARUTTI, *Applicazione estensiva della direttiva sulla responsabilità dei danni da prodotti difettosi: un nuovo equilibrio tra competenze comunitarie ed interne?*

²³⁴ CGUE, 25 aprile 2002, n. C-183/00, cit., § 31.

²³⁵ Per esempio, attività edilizia (Cass. civ., 29 maggio 2015, n. 11178, inedita); attività venatoria (Cass. civ., 7 novembre 2013, n. 25058, in *Giust. civ. Mass.*, 2013);

1985/374/CEE. La scelta tra le restanti alternative ermeneutiche, e cioè tra quella che vede nell'art. 2050 c.c. una norma generale e nella r.c. prodotti un regime speciale e quella che, piuttosto, interpreta nel disposizioni come norme generali che talvolta si intersecano, non sembra poi essere decisiva. In entrambi i casi, infatti, si ricade fuori dall'art. 13, direttiva 1985/374/CEE, dove il riferimento al "regime speciale" va inteso in senso stretto,²³⁶ essendo stato introdotto per fare salva la disciplina tedesca in materia di responsabilità civile da prodotti farmaceutici difettosi (v. *infra*, 5).

In sintesi, allo stato attuale la giurisprudenza italiana tenderebbe ad applicare alle ipotesi di nostro interesse lo schema della responsabilità oggettiva da attività pericolosa. Peraltro, se la Corte di giustizia dovesse pronunciarsi sul tema, come è avvenuto in altri Stati membri (Francia e Grecia, ad esempio),²³⁷ allora è probabile che le cose cambino radicalmente. Infatti, nel caso in cui non possa operare l'eccezione del rischio da sviluppo, può trovare applicazione il regime della responsabilità da prodotto difettoso. Se, invece, l'eccezione opera, allora non rimane che la regola generale di responsabilità di cui all'art. 2043 c.c. con il relativo onere probatorio.

In questa ipotesi residuale, potrebbe ipotizzarsi una forma di responsabilità civile da farmacovigilanza in capo ai soggetti deputati ad adempierne gli obblighi: essenzialmente, il titolare di AIC, che ha il dovere generale di segnalare le reazioni avverse sospette (gravi e non), le Agenzie del farmaco, nazionali e sovranazionali, e gli altri soggetti deputati a svolgere attività di farmacovigilanza. L'EMA, infatti, come abbiamo visto *supra*, 1, III, D, è tenuta a monitorare letteratura medica selezionata in cerca di reazioni avverse a farmaci contenenti sostanze individuate dall'Agenzia stessa, registrando le informazioni rilevanti nella banca dati *Eudravigilance*. Sia il monitoraggio sia l'inserimento delle informazioni in banca dati avvengono sulla base di una "guida dettagliata" redatta insieme alla Commissione, agli Stati membri e alle parti interessate. L'AIFA, poi, come abbiamo visto *supra*, 2, II, A, deve notificare all'EMA, al titolare AIC e agli altri Stati membri le reazioni avverse gravi, tra quelle inserite nella RNF dai responsabili della

attività di polizia (cass. civ., 10 ottobre 2014, n. 21426, in *Dir. & giust.*, 2014, 13 ottobre).

²³⁶ Cioè come rapporto di specialità unilaterale (R. GUASTINI, *Interpretare e argomentare*, Giuffrè, Milano 2011, p. 119).

²³⁷ V. *supra*, 4, II, D.

farmacovigilanza. Infine, a valle del sistema, medici e farmacisti devono segnalare al responsabile competente le reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza nell'esercizio della loro attività, oltre a tutte le reazioni avverse, anche non gravi o non inattese, che riguardano vaccini e farmaci sotto sorveglianza intensiva (v. *supra*, 2, II, A). Nelle restanti ipotesi, invece, essi sono titolari di una mera facoltà di segnalazione.

Con particolare riguardo agli obblighi di farmacovigilanza imposti al titolare di AIC, i poteri ispettivi e reattivi dell'EMA possono utilmente agevolare la posizione del danneggiato dal punto di vista probatorio. Dei rischi di responsabilità connessi all'adempimento degli obblighi di farmacovigilanza, in effetti si sono talvolta dimostrate consapevoli, sia pure in parte strumentalmente, le stesse imprese farmaceutiche.²³⁸

Con riferimento, invece, agli obblighi delle Agenzie del farmaco, viene in considerazione il tema della responsabilità civile delle amministrazioni pubbliche.²³⁹ Se è improbabile che l'attività di farmacovigilanza possa essere considerata attività pericolosa *ex art.* 2050 c.c., in analogia con l'orientamento giurisprudenziale in materia di attività di emovigilanza da parte del ministero,²⁴⁰ trova applicazione la norma generale di responsabilità

²³⁸ «Secondo quanto dichiarato dai rappresentanti di Roche e Genentech, la richiesta di modifica del RCP di Avastin formulata a EMA da Roche nel giugno 2011 “non costituisce affatto il fulcro dell’inesistente strategia concertata di differenziazione artificiosa dei profili di sicurezza dei due farmaci, ma un atto dovuto alla luce di: (i) evidenze oggettive riportate in studi clinici e osservazionali; (ii) obblighi di farmacovigilanza” (doc. 489, p. 37-38). Ancora, Roche “intendeva anche proteggersi da evidenti (e rilevanti) rischi di responsabilità del prodotto. Infatti [...] né la circostanza che il farmaco sia utilizzato off-label e quindi al di fuori delle indicazioni per le quali l’impresa produttrice ha richiesto un’AIC, né il fatto che quest’ultima – una volta venuta a conoscenza di tale utilizzo fuori indicazione – renda noto che non intende richiedere un’estensione dell’autorizzazione del farmaco per l’indicazione off-label sono tali da escludere che la stessa impresa possa essere chiamata a rispondere dei danni subiti dai pazienti a seguito dell’utilizzo off-label del proprio farmaco” (doc. 471, p. 21; v. pure doc. 327, p. 4)» (AGCM, 27 febbraio 2014, p. 64, nota 201).

²³⁹ In generale sulla responsabilità dello Stato v. CGUE, 19 novembre 1991, C-6/90 e C-9/90, *Francovich*; CGUE, 5 marzo 1996, C-46/93 e C-48/93, *Brasserie du Pêcheur e Factortame*; in particolare sulla responsabilità civile dello Stato amministratore cfr. CGUE, 1° giugno 1999, C-302/97, *Konle*.

²⁴⁰ «La responsabilità del Ministero della salute per i danni causati da infezioni contratte in seguito ad emotrasfusioni o somministrazione di farmaci emoderivati non si fonda né sull'art. 2049 c.c., perché il Ministero non risponde dell'operato delle Asl e delle strutture ospedaliere, pienamente autonome rispetto a quello; né sull'art. 2050 c.c., perché pericolosa è la produzione e distribuzione di sangue, ma non il controllo e la vigilanza su tali attività; né, infine, sull'art. 1218 c.c., perché tra paziente e Ministero non sussiste alcun vincolo contrattuale. Ne consegue che la suddetta

civile (art. 2043 c.c.),²⁴¹ con i relativi problemi di ordine probatorio per il danneggiato, soprattutto con riguardo alla dimostrazione dell'elemento soggettivo della fattispecie. In proposito, se non ha avuto fortuna la riconduzione, proposta da parte della dottrina,²⁴² della responsabilità della P.A. nell'alveo contrattuale attraverso l'istituto dottrinale del "contatto", potrebbe, invece, svolgere un ruolo il principio giurisprudenziale della vicinanza della prova.²⁴³

In questo quadro normativo di riferimento, assumono un'importanza decisiva, nei rapporti tra case produttrici e pazienti, le campagne "informative" e le operazioni di *drug mongering* svolte dalle prime, come accennato *supra* (3, II, D). Sfruttando informazioni cliniche scientificamente controverse, infatti, le imprese farmaceutiche potrebbero essere interessate a promuovere usi fuori registrazione di farmaci che in realtà non hanno effetti apprezzabili sulla salute umana, o addirittura la danneggiano. Da questo punto di vista, la casa produttrice potrebbe cautelarsi, sotto il profilo della responsabilità *ex art.* 2050 c.c., con un *caveat* generico rispetto a utilizzi *off-label* del farmaco in questione; salvo poi promuovere, tramite informatori presso gli studi medici o mediante una campagna pubblicitaria vera e propria, laddove consentito, un determinato uso, anche nell'ambito di un'operazione di *drug mongering*. In tal caso, tuttavia, non si può certo invocare la prova liberatoria dell'art. 2050 c.c., in quanto l'efficacia dell'indicazione nel foglietto illustrativo è annullata, in via di fatto, dalla diffusione di informazioni manipolate, ancorché nel rispetto formale della regolazione del

responsabilità del Ministero per deficit di vigilanza può trovare fondamento solo nella clausola generale di cui all'art. 2043 c.c., con conseguente onere della vittima di provare la colpa dell'amministrazione e il nesso causale tra questa e il danno» (Cass. civ., sez. un., 11 gennaio 2008, n. 576, in *Giust. civ.*, 2009, p. 2533).

²⁴¹ *Ex multis*, Cons. Stato, 9 marzo 2015, n. 1182, inedita; Cons. Stato, 15 luglio 2013, n. 3781, in *Foro amm.*, 2013, p. 2055; Cass. civ., 20 aprile 2012, n. 6283, in *Riv. it. dir. trib.*, 2012, p. 229, con nota di M. FOMENTIN.

²⁴² C. CASTRONOVO, *Ritorno all'obbligazione senza prestazione*, in *Europa e dir. priv.*, 2009, p. 679. *Contra*, E. NAVARRETTA, *L'ingiustizia del danno e i problemi di confine tra responsabilità contrattuale e extracontrattuale*, in N. LIPARI-P. RESCIGNO (diretto da), *Diritto civile*, IV, III, cit., p. 234.V. *supra*, 4, II, B.

²⁴³ V. *supra*, 4, II, B. Il principio si è affermato in particolare con riferimento alla responsabilità (extracontrattuale) della P.A. *ex art.* 2051 c.c. in quanto "custode" delle strade pubbliche. Cons. Stato, 26 marzo 2012, n. 1750, in *Foro amm.*, 2012, p. 609; Cons. Stato, 18 marzo 2011, n. 1672, in *Foro amm.*, 2011, p. 696; Cass. civ., sez. III, 20 febbraio 2006, n. 3651, in *Giust. civ. Mass.*, 2006. In altre ipotesi, la giurisprudenza dall'illegittimità dell'atto amministrativo, ricava una presunzione semplice relativa di colpa dell'amministrazione.

mercato, a danno dei pazienti.²⁴⁴ Abbiamo visto, peraltro, che l'art. 2050 c.c. potrebbe cadere sotto la scure della Corte di giustizia per contrasto con l'art. 13, direttiva 1985/374/CEE. In ogni caso, le considerazioni svolte *supra* non perdono utilità. Se, infatti, trova applicazione la responsabilità da prodotti, allora alla manipolazione delle informazioni può comunque essere data rilevanza attraverso una lettura "sostanzialistica" dei requisiti della responsabilità.²⁴⁵ Se, invece, si ricade nella norma generale di responsabilità (da farmacovigilanza) *ex* art. 2043 c.c., le summenzionate operazioni di manipolazione informativa possono comunque essere inquadrare nella categoria generale dell'abuso del diritto.²⁴⁶

III. Medici prescriventi

Abbiamo visto *supra* (v. 2, II, D) che la disciplina italiana degli *off-label* è incentrata sul ruolo del medico prescrivente, considerandone la responsabilità nei confronti del paziente.

²⁴⁴ J.A. HENDERSON JR.-J.J. RACHLINSKI, *Product-Related Risk and Cognitive Biases: The Shortcomings of Enterprise Liability*, in *Roger Williams University Law Rev.*, 2000, vol. 6, pp. 213 ss.

²⁴⁵ Per esempio, laddove il produttore, pur avvertendo genericamente nel foglietto illustrativo dei possibili effetti avversi di un uso fuori registrazione, effettui poi campagne "pseudo-informative", promozionali o di *drug mongering* e così via rispetto a un determinato impiego *off-label*, non potrà poi utilmente invocare, in caso di danno a pazienti, che del prodotto commercializzato sia stato fatto un uso "irragionevole" ai sensi dell'art. 117 cod. cons.

²⁴⁶ Nell'uno o nell'altro caso, sul piano probatorio potrebbe essere utile, in analogia al rapporto tra categorie *antitrust* e abuso del diritto visto *supra*, B, riferirsi alla categoria delle "pratiche commerciali scorrette" (cioè pratiche che, nella fattispecie concreta, tenuto conto di tutte le caratteristiche e circostanze del caso, induce o è idonea ad indurre il consumatore medio ad assumere una decisione di natura commerciale che non avrebbe altrimenti preso, ai sensi della direttiva 2005/29/CE; artt. 20 ss., cod. cons.), in quanto soggette all'intervento, all'attività istruttoria e all'accertamento dell'autorità amministrativa (AGCM) (v. in generale P. MAGNANI, *Attribuita all'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato la competenza in materia di pratiche commerciali scorrette nei settori regolati*, in *Rivista delle Società*, 2014, p. 1195; cfr., altresì, l'attivismo giudiziario, in sede civile, del Codacons: App. Milano, 26 ottobre 2013, n. 3306, in *Rass. dir. farm.*, 2014, p. 32). Il riferimento alle categorie contrattuali dell'errore e del dolo, pur astrattamente applicabili, non è conferente, sia perché tra produttore e consumatore, in questo segmento di mercato, raramente s'instaura un rapporto contrattuale diretto, operando la mediazione sistematica del medico o del rivenditore (farmacista); sia perché le fattispecie negoziali richiamate, in sé, forniscono il rimedio, nel nostro caso poco utile, dell'annullabilità del contratto. Si ritiene più opportuno, pertanto, ragionare in termini di abuso del diritto.

In effetti, la giurisprudenza in materia ha avuto riguardo alla responsabilità del medico, in particolare sotto il profilo penalistico.²⁴⁷ Parte della dottrina ritiene che i principi formulati dalla giurisprudenza penale potrebbero essere in parte adottati anche ai fini della verifica della responsabilità professionale del medico prescrivente. «Profili di colpa professionale si potrebbero, ad esempio, configurare qualora il paziente, danneggiato a seguito del trattamento *off-label*, avesse potuto essere piuttosto curato con medicinali in commercio; ovvero quando l'impiego "anomalo" del farmaco non fosse stato suffragato da pubblicazioni scientifiche di rilevanza internazionale o da dati empirici certi» (*rectius*, quando l'uso fuori registrazione non fosse stato suffragato almeno da studi clinici di fase seconda, secondo quanto previsto a partire dalla c.d. legge finanziaria 2008).²⁴⁸ Le strategie operative astrattamente percorribili sono, da questo punto di vista, essenzialmente due. Una prima possibilità è di configurare una forma di responsabilità contrattuale del medico per "contatto sociale", secondo l'orientamento giurisprudenziale consolidato.²⁴⁹ Tuttavia, in contrasto con la tendenziale contrattualizzazione della responsabilità sanitaria in generale, il c.d. decreto Balduzzi (d.l. n. 158/2012), convertito in legge il 31 ottobre 2012, prevede, al contrario, che «l'esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla

²⁴⁷ Cass. pen., 24 giugno 2008, n. 37077, in *Corriere giur.*, 2009, p. 182; Cass. pen., 19 giugno 2006, in *Resp. e risarcimento*, 2007, p. 80; Cass. pen., 13 marzo 2008, in *Foro it.*, 2009, c. 376; Trib. Pistoia, 20 gennaio 2006, n. 440, in *Dir. pen. proc.*, 2006, p. 1125. Si veda, altresì, Trib. Milano, 21 luglio 2000, in *Boll. it. farm.*, 2001, p. 134.

²⁴⁸ A. QUERCI, *Sicurezza e danno da prodotti medicali*, Giappichelli, Torino 2011, p. 122.

²⁴⁹ C. CASTRONOVO, *La relazione come categoria essenziale dell'obbligazione e della responsabilità contrattuale*, in *Europa e dir. priv.* 2011, p. 55; ID., *Ritorno all'obbligazione senza prestazione*, in *Europa e dir. priv.*, 2009, pp. 679 ss.; ID., *L'obbligazione senza prestazione ai confini tra contratto e torto*, in ID. (a cura di), *La nuova responsabilità civile*, Milano, 2006; ID., *Profili della responsabilità medica*, in *Vita notarile*, 1997, pp. 1222-1237; ID., *Obblighi di protezione e tutela del terzo*, in *Jus*, 1976, pp. 132 ss. *Contra*, E. NAVARRETTA, *L'adempimento dell'obbligazione del fatto altrui e la responsabilità del medico*, in *Resp. civ. prev.*, 2011, 7-8, pp. 1453-1464; EAD., *L'ingiustizia del danno e i problemi di confine tra responsabilità contrattuale e extracontrattuale*, in N. LIPARI-P. RESCIGNO (diretto da), *Diritto civile*, IV, III, cit., pp. 233 ss. Cass. civ., sez. III, 3 febbraio 2012, n. 1620, in *Giust. civ. mass.*, 2012, p. 124; Cass. civ., sez. III, 13 aprile 2007, n. 8826, in *Danno e Resp.*, 2007, p. 811; Cass. civ., sez. III, 14 giugno 2007, n. 13953 in *Foro It.*, 2008, c. 1990; Cass. civ., sez. III, 2 febbraio 2005, n. 2042, in *Danno e Resp.*, 2005, p. 441; Cass. civ., sez. III, 14 luglio 2004, n. 13066, in *Danno e Resp.*, 2005, p. 537; Cass. civ., sez. III, 20 aprile 1989, n. 1855, in *Foro It.*, 1990, c. 1970.

comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l'obbligo di cui all'articolo 2043 del codice civile» (art. 3, co. 1, l. n. 189/2012). La previsione, dopo una prima fase in cui le corti di merito tendevano a circoscriverne la portata applicativa per preservare l'orientamento consolidato,²⁵⁰ è stata maggiormente valorizzata nella sua portata innovativa;²⁵¹ ma la ricezione continua a essere incerta.²⁵²

In alternativa, si può immaginare un'applicazione dell'art. 2050 c.c. Infatti, parte della dottrina ha proposto di estendere anche alla prescrizione di farmaci *off-label* il carattere di attività pericolosa,²⁵³ in sostanziale coerenza con la giurisprudenza in materia di produzione e commercio di medicinali.²⁵⁴ Disposizione, questa, che con il suo regime particolarmente favorevole al danneggiato, potrebbe tornare utile laddove la giurisprudenza prevalente, sulla scorta del c.d. decreto Balduzzi, dovesse ricondurre la responsabilità del medico nell'alveo della responsabilità extracontrattuale.

Definiti gli strumenti di responsabilità civile azionabili nei confronti dei medici prescriventi, si tratta di verificare, come ci siamo proposti *supra* (3, III), se essi possano essere utili per superare le parzialità e le incongruenze che caratterizzano la regolazione degli usi fuori registrazione dei medicinali.

Con riguardo alle parzialità, e in particolare il fatto che la regolazione prende in considerazione soltanto la posizione del medico, abbiamo già visto ampiamente *supra* (II, B-D) come, in realtà, la responsabilità civile consenta di dare adeguato rilievo anche al ruolo svolto anche da altri agenti operanti

²⁵⁰ Sostanzialmente svalorizzano la previsione, confermando la natura contrattuale della responsabilità del medico, Trib. Arezzo, 14 febbraio 2013; App. Firenze, 12 febbraio 2012, n. 243, entrambe in www.lider-lab.sssup.it.

²⁵¹ Tale lettura, che riporta la responsabilità del medico nell'ambito extracontrattuale, è stata predicata in particolare dalla prima sezione del Tribunale di Milano: Trib. Milano, 10 giugno 2014; Trib. Milano, I sez. civ., 17 luglio 2014; Trib. Milano, I sez. civ., 20 novembre 2013; Trib. Milano, I sez. civ., 18 agosto 2014, in www.lider-lab.sssup.it. Ma v. anche Trib. Torino, 14 febbraio 2013, Trib. Varese, 26 novembre 2012; Trib. Enna, 18 maggio 2013, *ivi*.

²⁵² Da segnalare, in particolare, il conflitto tra prima e quinta sezione del Tribunale di Milano sulla qualificazione (rispettivamente, extracontrattuale e contrattuale) della responsabilità del medico. In contrasto con le pronunce citate nella nota precedente si pone, infatti, Trib. Milano, V sez. civ., 18 novembre 2014, dove in sostanza si afferma che il richiamo all'art. 2043 c.c. da parte del decreto Balduzzi sarebbe frutto di un *lapsus calami* del legislatore.

²⁵³ F. MASSIMINO, *La prescrizione dei farmaci "off-label"*, cit., p. 934.

²⁵⁴ V. *supra*, 4, II, D.

nel relativo mercato (per esempio, industria farmaceutica e autorità pubbliche di regolazione).

Con riferimento, invece, alle incongruenze, è necessario distinguere un duplice livello di analisi. Un primo livello di incongruenza, per così dire esterno, è quello che emerge tra le disposizioni deontologico-regolatorie in tema di *off-label*, tendenzialmente ispirate al miglior perseguimento della salute del paziente, e la normazione sulla rimborsabilità dei trattamenti fuori etichetta, che invece introduce delle considerazioni spurie di appropriatezza economica. Che i meccanismi di rimborso, in concreto, esercitino una certa influenza sia sulla domanda sia sull'offerta di *off-label* è piuttosto intuitivo; tuttavia, è altrettanto intuitivo che la responsabilità civile non è assolutamente in grado di ricomporre questa incongruenza. In astratto, si potrebbe pure immaginare una riformulazione in via ermeneutica dei requisiti di appropriatezza economica, configurando una responsabilità civile del regolatore che, non avendo previsto il rimborso di una certa terapia *off-label*, abbia indotto il medico a non prescriberla, a detrimento del paziente; tuttavia, si tratta con tutta evidenza di una ricostruzione che contrasta con la struttura della responsabilità civile, e in particolare con i principi vigenti in materia di nesso causale:²⁵⁵ in altri termini, qui l'azione del regolatore rappresenta una

²⁵⁵ Ai fini dell'instaurazione di un legame eziologico tra condotta ed evento, non è sufficiente che la prima sia condizione essenziale del verificarsi del secondo, essendo altresì necessario che il danno-evento sia conseguenza statisticamente regolare, "normale", del verificarsi del fatto doloso o colposo del danneggiante (teoria della causalità adeguata: *ex multis*, Cass. civ., sez. II, 9 maggio 2014, n. 10184, in *Dir. e giust.*, 12 maggio, p. 4, con nota di C. Cardani; Cass. civ., sez. III, 22 marzo 2013, n. 7269, in *Resp. civ. prev.*, 2013, p. 1499, con nota di M. FONTANA VITA DELLA CORTE. V. in dottrina S. MAZZAMUTO, *Le nuove frontiere della responsabilità contrattuale*, in *Europa e dir. priv.*, 2014, p. 713). In particolare, la teoria è oggi declinata nel senso che la percentuale di probabilità che il fatto del danneggiante produca l'evento dannoso è solo uno dei diversi elementi probatori necessari per dimostrare la sussistenza o meno del legame eziologico. Sebbene, infatti, l'efficienza causale del fatto del danneggiante nella produzione dell'evento lesivo possa risultare improbabile sul piano puramente statistico, specifiche circostanze di fatto allegate dall'attore possono tuttavia rendere "logicamente probabile" che la fattispecie concreta ricada proprio in quella ridotta misura percentuale di probabilità. La questione del "probabile" si muta, così, in questione del "provabile" (teoria della probabilità logica: *Ex plurimis*, Cass. civ., sez. III, 21 luglio 2011, n. 15991, in *Resp. civ. prev.*, 2011, p. 2496, con nota di G. MIOTTO, *La Cassazione torna sul concorso di cause umane e cause naturali e butta il bambino con l'acqua sporca*; in *Danno e resp.*, 2012, p. 149, con nota di L. NOCCO, *Rilevanza delle concause naturali e responsabilità proporzionale: un discutibile revirement della Cassazione*; in *Danno e resp.*, 2012, 5, p. 507, con nota di D. ZORZIT, *Il problema del concorso di fattori naturali e condotte umane. Il nuovo orientamento della cassazione*; *Giur. It.*, 2012, p.

causa remota, e dunque giuridicamente irrilevante, del danno subito dal paziente.

Un secondo livello di incongruenza, per così dire interno, è quello tra i principi deontologici, che attribuiscono ampia libertà al medico in ordine alle prescrizioni fuori registrazioni, purché nel miglior perseguimento della salute del paziente, e la regolazione del fenomeno, che al contrario prevede tutta una serie di requisiti aggiuntivi che ne restringono notevolmente la praticabilità. Il quadro che, *prima facie*, ci restituisce l'ordinamento è, dunque, quello di un medico irrimediabilmente diviso tra doveri deontologici e regolazione amministrativa.

In proposito, è utile considerare i requisiti di ammissibilità degli usi *off-label* in negativo: non è possibile prescrivere un medicinale per un'indicazione diversa da quella autorizzata se manca il consenso libero e informato del paziente; se sussistono interventi *on-label* utili per il paziente; se l'uso non è noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche; infine, se non sono disponibili dati favorevoli di fase seconda.

Per individuare la natura di questi divieti, occorre interrogarsi sulle conseguenze giuridiche della loro violazione. Al riguardo, parte della dottrina è dell'opinione che la violazione delle condizioni di legittimità dell'uso *off-label* possa rilevare di per sé. A parere di chi scrive, nondimeno, tale impostazione non è persuasiva. Questa dottrina, infatti, basa la sua affermazione sul fatto che la violazione delle condizioni di legittimità dell'*off-label* realizzerebbe una fattispecie di colpa «per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline» *ex art. 43 c.p.*; dimenticando, però, che tale disposizione descrive non un'autonoma fattispecie criminosa, ma la portata dei diversi elementi soggettivi del reato.²⁵⁶ A voler ritenere altrimenti

6; *Nuova Giur. Civ.*, 2012, p. 189, con nota di R. PUCELLA, *Concorso di cause umane e naturali: la via impervia tentata dalla Cassazione*. *Cass. civ.*, sez. III, 9 ottobre 2012, n. 17143, in *Riv. it. med. legale*, 2013, pp. 1607 ss., con nota di F. LAZZERI; G. ARNONE, *Accertamento del nesso di causa e criterio probabilistico*, in *Danno e Resp.*, 2009, p. 1214; L. NOCCO, *Il nesso di causalità ed il concorso di cause nella responsabilità sanitaria*, in G. COMANDÉ, *Persona e tutele giuridiche*, Giappichelli, Torino 2003, pp. 251-291; ID., *Il nesso causale e la responsabilità sanitaria: un itinerario in perenne evoluzione*, in *Danno e resp.*, 2012, p. 949).

²⁵⁶ In particolare, l'espressione citata definisce la colpa specifica, consistente in violazione di *rule*, in contrasto con la colpa generica per «imprudenza, negligenza o imperizia», che rappresenta invece violazione di *standard* (L. KAPLOW, *Rules Versus Standards: An Economic Analysis*, in *Duke Law Journal*, 1992, pp. 557-629).

si proporrebbe un'interpretazione (non solo *contra legem*, ma anche) incostituzionale della disposizione, per contrasto con i principi di tassatività e determinatezza della fattispecie incriminatrice che dottrina e giurisprudenza ricavano dall'art. 25 Cost.²⁵⁷

Può tornare qui utile la giurisprudenza in materia di consenso libero e informato del paziente, che è richiesto ai fini di qualsiasi trattamento o prescrizione (sia *on* sia *off-label*). Secondo l'impostazione prevalente, infatti, la violazione di tale requisito non rileva "di per sé", ma soltanto laddove la terapia applicata senza il consenso libero e informato del paziente non migliori o addirittura deteriori lo stato di salute di quest'ultimo.²⁵⁸ Analogamente, se il medico prescrive un farmaco fuori etichetta senza rispettare una o più delle condizioni di legittimità, le alternative sono due.

In primo luogo, il trattamento può migliorare la salute del paziente. In questo caso, *nulla quaestio*. Se, però, la tollerabilità ed efficacia del trattamento non è scientificamente fondata e se i rischi non sono proporzionati ai benefici attesi, il medico può comunque andare incontro a una declaratoria di responsabilità disciplinare ai sensi dell'art. 13, Codice di deontologia medica (2014).²⁵⁹

²⁵⁷ G. DE FRANCESCO, *Diritto penale, I fondamenti*, Giappichelli, Torino 2011, pp. 101 ss. e 118 ss.

²⁵⁸ G. CASCIARO-P. SANTESE, *Il consenso informato*, Giuffè, Milano 2012, pp. 273 ss. Il principio è affermato esplicitamente in Cass. pen., 24 giugno 2008, n. 37077, in *Corriere giur.*, 2009, II, p. 182. In effetti, nella giurisprudenza civile la violazione del dovere di acquisizione del consenso assume rilevanza solo laddove il medico abbia provocato un danno alla salute (v., *ex multis*, Cass. civ., sez. III, 13 febbraio 2015, in *Diritto & giustizia*, 2015, 16 febbraio; Cass. civ., sez. III, 20 ottobre 2013, n. 19220, in *Guida al diritto*, 2013, 46, p. 48; Cass. civ., sez. III, 20 aprile 2010, n. 9315, in *Resp. civ. prev.*, 2010, p. 1757, con nota di G.F. AIELLO, *Responsabilità del medico e della struttura sanitaria: danno da emotrasfusioni e violazione del diritto all'autodeterminazione terapeutica*).

²⁵⁹ Come rilevato *supra* (2, II, D), l'art. 13, Codice di deontologia medica prevede che «il medico può prescrivere farmaci [...] per indicazioni o dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi». Accanto a tale disposizione si colloca il § 37, Dichiarazione di Helsinki (2013), che a certe condizioni consente al medico di applicare metodi "non provati". In generale, con riguardo ai rapporti tra responsabilità civile e codici deontologici, la tendenza prevalente nel nostro ordinamento ritiene, da un lato, che l'osservanza delle relative disposizioni non sia sufficiente per mandare il professionista esente da responsabilità; e che, dall'altro lato, l'inosservanza delle stesse non sia sufficiente per fondare una responsabilità civile professionale. In altri termini, lo standard comportamentale descritto nelle linee guida non corrisponde necessariamente allo standard richiesto al professionista (nel nostro caso, al medico prescrivente). V., al riguardo, L. NOCCO, *Medical Guidelines between Soft Law and Hard Law*, in E. PALMERINI-E. STRADELLA (a cura

In alternativa, il trattamento può deteriorare o lasciare inalterato lo stato di salute del paziente. In tale ipotesi, si può configurare una responsabilità civile del medico per colpa specifica, cioè «per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline» *ex art. 43 c.p.*

Ulteriore conseguenza è che, stando così le cose, si potrebbe speculare su una responsabilità civile del medico per non aver prescritto “illegittimamente” un farmaco fuori registrazione, causando un danno alla salute del paziente. In realtà, ciò è escluso dal fatto che il medico può invocare, in tal caso, la causa di giustificazione dell’adempimento del dovere (*rectius*, del divieto legale di prescrivere *off-label* in assenza dei requisiti previsti).

Un’ultima conseguenza in punto di responsabilità civile della violazione delle condizioni di legittimità dell’*off-label* è che la prescrizione illegittima non può costituire un uso ragionevole ai sensi dell’art. 117, primo comma, lett. *b*, cod. cons., per cui è da escludere, in simili ipotesi, una concorrente responsabilità civile da farmaco difettoso in capo al produttore; analogamente, se il medico cagiona un danno attraverso una prescrizione illegittima, non si potrà ritenere l’impresa farmaceutica responsabile neppure *ex art. 2050 c.c.*

La responsabilità civile consente, così, di superare la contraddizione tra deontologia e regolazione: il medico può prescrivere un farmaco fuori etichetta, se i benefici sono “fondati” e i rischi sono proporzionati agli stessi (sotto pena di responsabilità disciplinare), e nel rispetto delle condizioni legali di legittimità del trattamento. Se, però, queste vengono violate e la salute del paziente subisce un miglioramento, la violazione non può rilevare di per sé, come sostenuto da parte della dottrina: in altri termini, il trattamento è illegittimo ma lecito.

di), *Law and Technology. The Challenge of Regulating Technological Development*, Pisa University Press, Pisa 2013, p. 299; M. BILANCETTI, *La responsabilità civile e penale del medico*, Cedam, Padova 2006, p. 744; G. IADECOLA-M. BONA, *La responsabilità dei medici e delle strutture sanitarie*, Giuffrè, Milano 2009, p. 81; R. FRESA, *La colpa professionale in ambito sanitario*, Utet, Torino 2008, pp. 311 ss.

IV. Conclusioni

È opportuno riassumere in questa sede i risultati dell'indagine, iniziando dagli ambiti in cui può operare la regola generale di responsabilità extracontrattuale.

Le imprese farmaceutiche possono andare soggette, *ex art.* 2043 c.c., a forme di responsabilità civile, nei confronti del SSN e dei pazienti, per abuso delle facoltà regolatorie (per esempio, con riguardo alla richiesta di AIC) e per inadempimento dei doveri di farmacovigilanza. In queste ipotesi, lo strumento della responsabilità civile può utilmente accompagnarsi, soprattutto sul piano probatorio, ai meccanismi della tutela *antitrust*. È, inoltre, possibile (e praticabile) configurare una responsabilità civile (concorrente o esclusiva) *ex art.* 2043 c.c. da farmacovigilanza in capo all'Agenzia del farmaco, a patto, però, di riuscire a far leva, sul piano probatorio, sul principio giurisprudenziale della “vicinanza della prova”, con particolare riguardo all'elemento soggettivo della fattispecie. Laddove si tratta, poi, dell'accesso ai *clinical report*, constatata l'incompatibilità di parte delle nuove politiche EMA con il diritto comunitario, è possibile che l'utente che faccia un uso scorretto delle informazioni possa andare soggetto a una declaratoria di responsabilità civile sempre ai sensi dell'art. 2043 c.c., spettando l'onere della prova all'impresa interessata.

Passando ora alle ipotesi in cui possono operare regimi speciali di responsabilità, l'uso legittimo di farmaci *off-label* può formare oggetto di attività pericolosa ai sensi dell'art. 2050 c.c., con relativa responsabilità, nei confronti dei pazienti danneggiati, in capo al produttore²⁶⁰ e al medico. Nel secondo caso, in realtà, trova applicazione il regime della responsabilità contrattuale *ex art.* 1218 c.c. da “contatto sociale”; peraltro, se dovesse affermarsi, sulla scorta del c.d. decreto Balduzzi, l'orientamento aquiliano, allora il riferimento all'art. 2050 c.c. potrebbe essere utile a fronte dell'alternativa rappresentata dall'art. 2043 c.c. Nel primo caso, al contrario, è possibile che la Corte di giustizia censuri tale orientamento

²⁶⁰ Abbiamo visto *supra*, comunque, come il produttore possa dimostrare di aver adottato tutte le misure idonee a evitare il danno provando di aver indicato nel foglietto illustrativo adeguate informazioni sui rischi degli usi fuori registrazioni (legittimi).

giurisprudenziale *ex art. 13*, direttiva 1985/374/CEE. Troverebbe applicazione, in tal caso, la r.c. prodotti, la cui eccezione del “rischio da sviluppo” *ex art. 118*, direttiva 1985/374/CEE, tuttavia, potrebbe essere superata attraverso la regola generale di responsabilità per colpa *ex art. 2043 c.c.*, con riguardo al negligente (o doloso) inadempimento degli obblighi di farmacovigilanza. Anche in questo caso il principio della “vicinanza della prova” può alleviare in parte l’onere probatorio a carico del danneggiato.

In tutte le zone grigie prese in esame la responsabilità civile, attraverso la sua opera istituzionale di bilanciamento di interessi contrapposti, interviene conferendo alle facoltà discrezionali previste dalla regolazione dei connotati di doverosità, in positivo o in negativo. Ciò, da un lato, contribuisce ad incrementare la certezza giuridica nei rapporti tra gli agenti operanti nel mercato degli usi *off-label*, stabilendo dei criteri di condotta per distinguere orientativamente ciò che è legittimo da ciò che è illegittimo; dall’altro lato, naturalmente, ciò consente ai danneggiati di vedere compensati i pregiudizi sofferti, su cui invece i rimedi pubblicistici che si accompagnano alla regolazione amministrativa pura non sono strutturalmente idonei a incidere.

Nei capitoli successivi si verifica se la responsabilità civile possa svolgere un ruolo simile anche in Germania (5) e Regno Unito (6).

5

Il ruolo della responsabilità civile: il sistema tedesco

I. Introduzione

Abbiamo scelto di prendere in considerazione anche la prospettiva dell'ordinamento tedesco, in quanto caratterizzato da un regime speciale di responsabilità oggettiva del produttore per danni da farmaci, fatto salvo dall'art. 13, direttiva 1985/374/CEE (v. *infra*, D).

Allo scopo, seguiremo l'ordine d'indagine già collaudato con riguardo al sistema giuridico italiano (*supra*, 4), partendo dal fascio di relazioni facenti capo alle imprese farmaceutiche e analizzando, poi, la posizione dei medici prescriventi.

Il fatto che la regolazione tedesca del mercato farmaceutico sia largamente simile a quella italiana, considerato anche che i principi germanici della responsabilità civile hanno in passato influenzato profondamente le soluzioni codicistiche italiane, induce l'osservatore ad aspettarsi risposte almeno in parte simili a quelle italiane alle questioni di ricerca formulate *supra*, 3. Vedremo, comunque, che non mancano soluzioni giuridiche peculiari.

II. Le imprese farmaceutiche

A. Panoramica generale

Anche in Germania le case produttrici hanno a disposizione diversi ambiti in cui sfruttare abusivamente le facoltà regolatorie. Al riguardo, la capacità d'intervento degli strumenti della responsabilità civile può fare leva, in primo luogo, su una disciplina *antitrust* orientata al *private enforcement* (B); in secondo luogo, su un regime contrattuale che consente l'applicazione delle politiche EMA in materia di accesso ai dati clinici (C); infine, su un regime speciale di responsabilità oggettiva per i danni cagionati da farmaci (D).

B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti

Anche nell'ordinamento tedesco le imprese farmaceutiche possono avere interesse a sfruttare le facoltà offerte dalla regolazione degli usi fuori registrazione per preservare o guadagnare quote di mercato.

Infatti, la facoltà di richiedere (o meno) l'AIC di un farmaco con riferimento a un determinato utilizzo, insieme alla facoltà di organizzare convegni, informare i medici e di svolgere iniziative informative di varia natura, possono essere manipolate strumentalmente per scoraggiare usi (fuori registrazione) potenzialmente concorrenti, con danni patrimoniali da mancato risparmio a carico del SSN. Anche in Germania, infatti, occorre sottolineare la portata potenzialmente abusiva dell'esercizio della facoltà, in astratto legittima, di non chiedere l'AIC anche per un uso *off-label* consolidato e, per così dire, collaudato nella prassi sanitaria; inoltre, si vedrà *infra* che la facoltà, per le case produttrici, di opporsi all'inserimento del trattamento *off-label* nell'appendice VI (v. *supra*, 2, III, D), può prestarsi a strumentalizzazioni analoghe.

Bisogna distinguere, da questo angolo visuale, tra le condotte abusive che assumono anche portata anticoncorrenziale e le operazioni che, invece, non accedono a tale soglia di rilevanza.

Nel primo caso, non si pongono nell'ordinamento tedesco quei problemi di "doppia qualificazione" della fattispecie che la giurisprudenza italiana ha cercato di risolvere rivitalizzando l'istituto tradizionale dell'abuso del diritto (v. *supra*, 4, II, B). Infatti, il § 33, terzo comma dell'atto sulle restrizioni alla concorrenza (*Wettbewerbsbeschränkungen* 2005, GWB) prevede che tutti coloro che hanno subito un danno per effetto della violazione della prima sezione del GWB o degli artt. 101 e 102 TFUE possono agire per il risarcimento delle imprese o persone fisiche responsabili.²⁶¹ Ciò significa che nel sistema tedesco ogni illecito *antitrust* costituisce un illecito civile.²⁶² Pertanto, ai fini del risarcimento del danno, il danneggiato deve dimostrare la

²⁶¹ A.M. KLEES, *Breaking the Habits: The German Competition Law after the 7th Amendment to the Act against Restraints of Competition (GWB)*, in *German Competition Law*, 2006, pp. 415-416.

²⁶² Per la giurisprudenza comunitaria in materia di azioni di risarcimento del danno da illecito *antitrust* v. *supra*, 4, II, B.

violazione delle norme del diritto, nazionale o comunitario, della concorrenza, il danno sofferto e il nesso di causa tra il primo e il secondo elemento.²⁶³ Da questo punto di vista, il § 33, quarto comma GWB prevede che, se la decisione finale di un'autorità *antitrust* nazionale in un qualsiasi Stato membro dell'UE o della Commissione individua una violazione del diritto della concorrenza, allora le corti tedesche sono vincolate dall'accertamento, così che non è necessaria alcuna prova ulteriore dell'esistenza della violazione stessa. Non è chiaro, invece, se valga anche la regola opposta, e cioè se il giudice tedesco sia vincolato anche dall'accertamento definitivo dell'inesistenza della violazione.²⁶⁴ Il calcolo dei danni patrimoniali subiti resta, in ogni caso, un'operazione complessa.²⁶⁵ Inoltre, la difficoltà di assolvere all'onere probatorio gravante sull'attore risulta accentuata laddove la causa non segua un previo accertamento dell'illecito anticoncorrenziale ad opera dell'autorità amministrativa, nazionale o comunitaria, competente.

Nella seconda categoria di ipotesi, cioè quando la condotta manipolativa dell'impresa non assume rilevanza *antitrust*, i problemi connessi all'adempimento dell'onere probatorio non sono da meno. Se, infatti, in questi casi non occorre accertare la commissione di un illecito *antitrust*, tuttavia è necessario dimostrare tutti gli elementi dell'illecito civile a sensi del § 823, primo comma, BGB, cioè il dolo o la colpa, la lesione illegittima di un interesse rilevante e, infine, il nesso causale tra i primi due elementi.²⁶⁶

Per chiarire il discorso, assumiamo l'ipotesi che di un caso analogo all'italiano *Avastin*, rimuovendo, però, i profili d'interesse anticoncorrenziale: un'impresa farmaceutica, a fronte di un consolidato uso *off-label* di un farmaco di sua produzione, non solo non richiede l'AIC, ma organizza un'apposita campagna "informativa" per scoraggiarne la prescrizione. Allo scopo, viola anche gli obblighi di farmacovigilanza,

²⁶³ *Global Guide to Competition Litigation – Germany*, 2012, Baker & McKenzie, pp. 2-3.

²⁶⁴ *Ivi*, p. 3.

²⁶⁵ M. DIETRICH-W. GRUBER-M. HARTMANN-RUPPEL, *Germany*, in I. KNABLE GOTTS, *The Private Competition Enforcement Review*, Law Business Research, Londra 2013, p. 194. V., tuttavia, la direttiva comunitaria del 2014 sul *private enforcement* con le relative agevolazioni probatorie per il danneggiato (cfr. *supra*, 4, II, B).

²⁶⁶ J. FEDTKE, *Germany*, in H. KOZIOL-B.C. STEININGER (a cura di), *European Tort Law 2006*, Springer, Vienna 2008, p. 213.

segnalando reazioni avverse sospette che non sono tali o comunque rilevanti.²⁶⁷ Ipotizziamo, per non configurare un caso rilevante sotto il profilo *antitrust*, che tali operazioni siano finalizzate a proteggere gli usi *on-label* (ben più remunerativi) di un altro farmaco prodotto dalla medesima società, con conseguente mancato risparmio per il SSN.

Anche nell'ordinamento tedesco la strumentalizzazione delle facoltà regolatorie può essere qualificata giuridicamente nei termini di un abuso del diritto. L'istituto è previsto espressamente da una disposizione del BGB, che rappresenta una sorta di generalizzazione di quel divieto di atti emulativi che l'art. 833 c.c. limita al solo diritto di proprietà.²⁶⁸ Il § 226 BGB, infatti, prevede che l'esercizio del diritto (di qualsiasi diritto) è illegittimo se ha come unico scopo di nuocere ad altri. A dire il vero, la giurisprudenza tedesca, analogamente a quanto avvenuto nel nostro ordinamento, ha esteso notevolmente la portata applicativa dell'istituto, facendo leva sul disposto dei §§ 242 e 826 BGB. Il primo stabilisce il principio generale di buona fede oggettiva (*Treu und Glauben*), il secondo, invece, la regola del risarcimento dei danni derivanti da atti compiuti *contra bonos mores*. Dal combinato disposto di tali disposizioni la giurisprudenza tedesca, in effetti, non ha formulato una definizione generale di abuso del diritto, come invece ha tentato il giudice italiano (v. *supra*, 4, II, B); ma ha preferito, piuttosto, elencare una serie di regole operative tipiche che ne rappresentino

²⁶⁷ In realtà, nei casi in cui il Comitato congiunto federale inserisca, ai fini del rimborso, l'uso *off-label* nell'appendice VI della "lista farmaceutica", l'impresa ha poi la facoltà di rifiutare (§ 35c, primo comma, SBG; v. *supra*, 2, III, D), per cui, le compagne pseudo-informative non sono indispensabili. Peraltro, anche questa facoltà di rifiuto, astrattamente legittima, può essere sindacabile in sede di verifica della responsabilità civile dell'impresa, come vedremo a breve *infra*.

²⁶⁸ V. in dottrina C. PACILIO (a cura di), *Proprietà e diritti reali*, Utet, Torino 2008, p. 89; R. VITOLO, *Atti emulativi e solidarietà costituzionale*, ESI, Napoli 2006; M. AMBROSOLI *et alii*, *Proprietà e possesso*, in A. GAMBARO-U. MORELLO, *Trattato dei diritti reali*, vol. I, Giuffrè, Milano 2008, p. 503. C.M. MAZZONI, *Atti emulativi, utilità sociale e abuso del diritto*, in *Riv. Dir. Civ.*, 1969, II, p. 601; U. RUFFOLO, *Atti emulativi, abuso del diritto e «interesse» nel diritto*, in *Riv. Dir. Civ.*, 1973, II, p. 23; M. BESSONE, *Proprietà «egoista», abuso del diritto e poteri del giudice*, in *Foro it.*, 1974, IV, c.141; M. DOSSETTI, *Atti emulativi*, in *Enc. giur.*, III, Roma, 1988. In giurisprudenza cfr. Cass. civ., sez. III, 22 aprile 2013, n. 9714, in *Giust. civ. Mass.* 2013; Cass. civ., sez. II, 19 marzo 2013, n. 6823, in *Giust. civ. Mass.* 2013; Cass. civ., sez. II, 18 agosto 1986, n. 5066, in *Mass. Giur. It.*, 1986; Cass. civ., 27-07-1984, n. 4448, in *Mass. Giur. It.*, 1984.

concretizzazione.²⁶⁹ In particolare, le operazioni strumentali descritte *supra* (mancata richiesta di AIC, campagne pseudo-informative, opposizione al rimborso del trattamento *off-label*) possono ricadere, in alternativa, nella regola secondo cui l'esercizio del diritto è illegittimo quando è palesemente iniquo secondo le circostanze, o se è effettuato senza riguardo per l'interesse delle altre parti;²⁷⁰ oppure, nella regola per cui l'abuso può essere integrato dalla violazione del divieto generale di *venire contra factum proprium*,²⁷¹ o, ancora, idealmente chiudendo il cerchio, dalla violazione del divieto di atti emulativi ex § 226 BGB (che, però, esige la difficile prova del dolo).

Analogamente, laddove l'impresa farmaceutica intraprenda una campagna pseudo-informativa volta a sovra-esporre i benefici del prodotto, anche nell'ambito di una operazione di *disease mongering*, può essere utile sovrapporre la qualifica (ampia) di pratica commerciale scorretta (§ 8, legge sulla concorrenza sleale, *Gesetz gegen unlauteren Wettbewerb*)²⁷² a quella di abuso del diritto, ancorando, per così dire, la causa civile per il risarcimento del danno (patrimoniale) agli accertamenti svolti dall'autorità competente, che in Germania è rappresentata non da un'autorità amministrativa indipendente, come avviene in Italia, ma direttamente dall'organo giurisdizionale.²⁷³

²⁶⁹ «While judicial interpretation had to move within the broad limits of these general rules, nevertheless certain typical situations emerged in the course of time which, in turn, served as the bases for certain typical rules» (V. BOLGÀR, *Abuse of Rights in France, Germany and Switzerland: A Survey of a Recent Chapter in legal Doctrine*, in *Louisiana Law Review*, 1975, vol. 35, pp. 1027-1028). V. anche S. PATTI, *Abuso del diritto*, in *Dig. Disc. Priv.*, Utet, Torino 1987, p. 3.

²⁷⁰ App. Monaco, 15 settembre 2004, n. 2959, in *CISG database* [internet]; BGH, 19 febbraio 1951, *ivi*. Sul dibattito circa l'operatività (dubbia) del principio in Italia v. F. ASTONE, *Venire contra factum proprium*, Jovene, Napoli 2006, p. 249; F. FESTI, *Il divieto di "venire contro il fatto proprio"*, Giuffè, Milano 2007.

²⁷¹ BGH, 9 febbraio 2002, VIII ZR 304/00, in *Contratto e impresa*, 2003, pp. 485-511, con nota di E. FERRANTE; BGH, 6 ottobre 1953, in *CISG database*.

²⁷² *Report From The Commission To The European Parliament, The Council And The European Economic And Social Committee*, COM(2013) 139, pp. 26 ss.; *An Analysis of the Application and Scope of the Unfair Commercial Practices Directive - Answers to the questionnaire by HANS-W. MICKLITZ, Germany*, in DEPARTMENT OF TRADE AND INDUSTRY, *An Analysis Of The Application And Scope Of The Unfair Commercial Practices Directive*, pp. 173 ss.

²⁷³ «Le scelte degli Stati membri riguardo all'autorità competente in materia di pratiche scorrette non sono state uniformi. In alcuni Stati l'attuazione è affidata all'autorità amministrativa (oltre all'Italia, anche altri paesi tra cui il Regno Unito, i Paesi Bassi e la Polonia hanno affidato il compito all'autorità di concorrenza); in altri l'autorità amministrativa ha funzioni d'indagine mentre la decisione e l'irrogazione delle sanzioni spetta al giudice (Francia); in altri ancora l'applicazione è affidata ai

Nel caso, infine, dell'inadempimento degli obblighi di farmacovigilanza, può configurarsi una responsabilità secondo i principi generali (§ 823, primo comma BGB), in capo al titolare di AIC. Una responsabilità simile può essere riconosciuta anche a carico dell'Agenzia del farmaco,²⁷⁴ trovando in tal caso applicazione il § 839 BGB. In base a questa disposizione, se un funzionario, intenzionalmente o negligenemente, viola un dovere "ufficiale" attribuitogli nei confronti di un terzo, allora deve risarcire il terzo per il danno subito. Il § 839 BGB è stato sostanzialmente riprodotto nell'art. 34, Legge fondamentale (GG), con la precisazione che, al ricorrere della medesima fattispecie codicistica, la responsabilità è imputata, in via principale, in capo allo Stato o altro ente pubblico che impiega il funzionario; salvo, in caso di dolo o colpa grave, l'azione di regresso verso quest'ultimo. Sulla base di una lettura costituzionalmente orientata del § 839 BGB, la giurisprudenza tedesca tende a interpretare l'elemento soggettivo della fattispecie in senso oggettivo, vale a dire nei termini di una "colpa organizzativa" dell'amministrazione, che non richiede la prova specifica di una condotta illegittima di un funzionario identificabile.²⁷⁵ Il che rappresenta un indubbio vantaggio per l'attore; laddove, invece, in Italia, come abbiamo visto *supra* (4, II, D) la prova dell'elemento soggettivo della P.A. pone non pochi problemi, che la giurisprudenza solo in parte attenua applicando il principio di vicinanza della prova.

C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica

Abbiamo visto *supra* (4, II, C) che la facoltà di richiedere la censura dei *clinical report*, nella parte in cui, *inter alia*, contengono informazioni su "possibili nuovi usi" di un farmaco, può essere strumentalizzata, alternativamente, per sovra-esporre o, al contrario, per minimizzare i rischi

giudici (Germania, Austria)» (G. MANGIARACINA, *Pratiche commerciali scorrette e codici di autodisciplina*, LUISS, Roma 2012, p. 20).

²⁷⁴ Per alcuni riferimenti alla giurisprudenza comunitaria in materia di responsabilità dello Stato e in particolare dell'amministrazione v. *supra*, 4, II, D.

²⁷⁵ *Oberlandesgericht* (OLG) Hamm, 28 maggio 2010 (304/0911), § 36; A. GROMITSARIS, *Liability And Accountability Annual Report - 2011 - Germany*, Ius Publicum, luglio 2012, pp. 15-16, disponibile a: www.ius-publicum.com; R.A. SURMA, *A Comparative Study of the English and German Judicial Approach to the Liability of Public Bodies in Negligence*, in D. FAIRGRIEVE *et alii* (a cura di), *Tort Liability*, 2002, pp. 366-368.

associati all'uso fuori registrazione del medicinale. Nel primo caso valgono le considerazioni già svolte *supra* (B); nel secondo si ritiene opportuno rinviare ai rapporti tra case farmaceutiche e pazienti (v. *infra*, D).

L'utente, poi, secondo le nuove politiche EMA, può essere convenuto in giudizio, laddove delle informazioni cui abbia guadagnato accesso abbia fatto un uso "commercialmente scorretto", ai sensi del *Contracts Act, Rights of Third Parties* (1999). Tuttavia, come rilevato *supra* (4, II, C), le controversie extracontrattuali legate alla violazione delle politiche EMA, in linea di principio, devono essere governate dal diritto del Paese dove si produce il danno. Ciò esclude che, nel caso italiano, possa effettivamente trovare applicazione tale disposizione delle politiche EMA (*ibid.*). Viceversa, nell'ordinamento tedesco la posizione dell'impresa è attratta nell'orbita contrattuale per effetto della costruzione giurisprudenziale del contratto con effetti protettivi verso terzi.²⁷⁶ Stando così le cose, le parti vere e proprie del contratto hanno la massima libertà di scelta in ordine alla legge applicabile alle controversie contrattuali, ai sensi dell'art. 3, primo comma, regolamento (CE) 593/2008,²⁷⁷ che ha sostituito la (peraltro analoga) Convenzione di Roma del 1980 (v. *supra*, 4, II, C). Di conseguenza, trova applicazione nell'ordinamento tedesco il disposto dei §§ 5 e 6 delle nuove politiche EMA, in base ai quali all'impresa interessata spettano le azioni legati previste dal *Contracts Act, Rights of Third Parties* (1999). Delle relative disposizioni tratteremo *infra*, 6, nel capitolo dedicato al sistema inglese.

D. Imprese farmaceutiche e pazienti

²⁷⁶ Mentre in Germania (e Austria) tale categoria di creazione giurisprudenziale è consolidata (E. MOSCATI, *I rimedi contrattuali a favore dei terzi*, in *Riv. dir. civ.*, 2003, pp. 357 ss.), in Italia la sua operatività è assai dubbia. In giurisprudenza è stata talvolta applicata all'ipotesi del contratto di assistenza al parto, dove il terzo "protetto" dagli effetti del contratto è il nascituro-neonato (Cass. civ., sez. III, 22 novembre 1993, n. 11503, in *Nuova Giur. Civ.*, 1994, I, p. 690 nota di V. ZENO ZENCOVICH; *contra*, Cass. civ., sez. III, 15 maggio 2012, n. 7549, in *Guida al dir.*, 2012, 32, p. 75; Cass. civ., sez. III, 3 febbraio 2012, n. 1620, in *Giust. civ. Mass.*, 2012, 2, p. 124; Cass. civ., 22 gennaio 1999, n. 589, in *Foro it.*, 1999, c. 3332; *contra*, in dottrina, C.M. BIANCA, *Diritto civile*, vol. III, Giuffrè, Milano 2000, p. 572).

²⁷⁷ «Il contratto è disciplinato dalla legge scelta dalle parti. La scelta è espressa o risulta chiaramente dalle disposizioni del contratto o dalle circostanze del caso. Le parti possono designare la legge applicabile a tutto il contratto ovvero a una parte soltanto di esso».

Ai danni provocati da medicinali si applicano le disposizioni dell'AMG del 1975 (e successive modifiche), istitutivo di un regime speciale di responsabilità civile oggettiva del produttore, ritenuto compatibile con la clausola di cui all'art. 13, direttiva 1985/374/CEE.²⁷⁸

Infatti, il § 84 AMG prevede che l'«imprenditore farmaceutico» è civilmente responsabile se il danno deriva o da un farmaco usato *on-label*, laddove il prodotto abbia effetti pregiudizievoli eccedenti i limiti considerati tollerabili alla luce della conoscenza medica «corrente»; oppure da un farmaco, in ogni caso (quindi anche quando usato *off-label*), se il danno è conseguenza di una etichettatura, di una informazione di esperti o di istruzioni per l'uso che non osservano la conoscenza medica «corrente».

La disposizione, in altri termini, nel fare riferimento alla conoscenza medica corrente, non contempla l'eccezione del rischio da sviluppo che invece caratterizza la direttiva 1985/374/CEE. In secondo luogo, essa è idonea ad assorbire quella «responsabilità da farmacovigilanza» che altrimenti, in un regime di responsabilità dominato dalla direttiva del 1985 e dall'eccezione del *development risk*, sarebbe attratto dalla regola generale di cui al § 823 BGB con il relativo onere probatorio. In terzo luogo, la nozione di «informazioni di esperti» consente di dare direttamente rilievo, sotto il profilo della responsabilità civile, a quelle strategie «pseudo-informative» e di *disease mongering* che in altri sistemi, come quello italiano, richiedono il filtro dogmatico dell'abuso del diritto o delle pratiche commerciali scorrette (v. *supra*, 4, II, D).

A ciò si aggiunge un regime probatorio particolarmente favorevole per il danneggiato, soprattutto a seguito della novella del 2003. Se, infatti, il danneggiato dimostra che il medicinale è idoneo, in astratto, a cagionare danni del tipo subito, allora il nesso causale si presume sussistente in concreto nel caso di specie.²⁷⁹ La prova dell'«idoneità in astratto» è, poi, facilitata dal § 84a, primo comma AMG, il quale attribuisce al danneggiato il diritto di ricevere dall'impresa farmaceutica le informazioni necessarie per

²⁷⁸ «As the Advocate-General noted in point 34 of his Opinion, the German system of liability for pharmaceutical products, established under the AMG, constitutes such a special liability system for the purposes of Article 13 of Directive 85/374» (CGUE, 20 novembre 2014, caso C-310/13, c.d. *Novo Nordisk Pharma*).

²⁷⁹ U. CARNEVALI, *La novella tedesca sulla responsabilità del produttore di farmaci*, in *Resp. civ. prev.*, 2003, p. 291.

verificare la responsabilità di cui al § 84 AMG, incluse, come precisa la disposizione stessa, le informazioni sugli effetti, sulle reazioni avverse e sulle reazioni avverse sospette del farmaco. La Corte di giustizia ha dichiarato che tale diritto all'informazione è compatibile con l'art. 13, direttiva 1985/374/CEE, sul presupposto che, ancorché introdotto dopo la notifica della direttiva in questione, il diritto cade fuori dal campo applicativo di quest'ultima; esso, infatti, agevola l'assolvimento dell'onere probatorio posto a carico del danneggiato, ma non introduce un diverso regime di responsabilità civile.²⁸⁰

III. I medici prescriventi

La responsabilità civile del medico, in Germania, può essere fatta valere, alternativamente o cumulativamente, su base extracontrattuale (§§ 823 ss. BGB) o contrattuale (§§ 611 ss. e 647 BGB).²⁸¹

In materia di prescrizione valgono le disposizioni del codice deontologico, le quali fanno riferimento, genericamente, al dovere del medico di perseguire la salute del paziente (§2, *Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte*, 2011), acquisendone il consenso libero e informato e non sfruttandone la «credulità» (*Leichtgläubigkeit*) (§ 11, *ivi*).

Il punto di partenza dell'analisi della responsabilità civile del medico prescrivente per danni da uso *off-label* di un farmaco, in Germania, è la massima della giurisprudenza di legittimità, per cui «la scelta della terapia è in primo luogo responsabilità del medico [...]; non sempre il medico deve scegliere il metodo terapeutico più sicuro. Tuttavia, un rischio più grande deve essere giustificato dalle circostanze specifiche del caso o da una prognosi di guarigione più favorevole [...]; ed il medico deve procedere più attentamente, tanto più un errore può danneggiare il paziente».²⁸²

²⁸⁰ CGUE, 20 novembre 2014, caso C-310/13, cit.

²⁸¹ F.M. PETRY, *Germany*, in B.A. KOCH (a cura di), *Medical Liability in Europe. A Comparison of Selected Jurisdiction*, De Gruyter, Berlino 2011, pp. 247 ss. e 262 ss; BGH, 10 marzo 2009, VI ZR 39/08; BGH, 13 febbraio 2001, VI ZR 34/00; OLG Bamberg, 14 dicembre 1992, 4 U 60/92; OLG Dusseldorf, 8 aprile 2004, 1-8 U 96/03.

²⁸² BGH, 22 maggio 2007, VI ZR 35/06; un precedente importante, in cui veniva in considerazione il ruolo del consenso informato del paziente rispetto a un nuovo

In altri termini, all'ipotesi di prescrizione *off-label* si applicano, naturalmente, le norme (anche deontologiche) che riguardano le prescrizioni *tout court*, ma è richiesto uno standard di diligenza più elevato.

Occorre valutare come tali indicazioni di massima interferiscano con la regolazione legale degli usi *off-label* di prodotti medicinali.

Diversamente dal caso italiano, la prescrizione fuori registrazione dei farmaci non è direttamente disciplinata dalla legge. Come è stato rilevato *supra* (2, III, D), il Comitato congiunto federale redige un apposito documento, la cosiddetta appendice VI, inserendo nella lista A i trattamenti *off-label* “prescrivibili”, e nella lista B quelli “non prescrivibili”. L'effetto giuridico principale dell'inserzione nell'una o nell'altra lista, peraltro, è che, nel primo caso, il trattamento fuori etichetta è rimborsato dal SSN, mentre nel secondo caso il rimborso è escluso.

Ora, la prescrizione, da parte del medico, di un trattamento contemplato dalla lista B non è sanzionato di per sé. Tuttavia, se il paziente ne subisce un danno, allora può configurarsi, eventualmente, una responsabilità civile del medico per colpa specifica, mentre il produttore va libero da responsabilità, in quanto il suo prodotto è fatto oggetto di una prescrizione vietata dalla pubblica autorità. Sotto questo profilo, pertanto, possono svolgersi considerazioni analoghe a quelle formulate rispetto alla portata delle condizioni di legittimità del trattamento *off-label* in Italia (v. *supra*, 4, III).

Se, invece, l'uso fuori registrazione viene inserito nella lista A, allora il produttore, con l'accettazione, assume potenzialmente una responsabilità civile per danni da farmaci ai sensi dell'AMG 1975 e successive modifiche, secondo il principio generale, a parere di chi scrive, *cuius commoda, eius et incommoda*.²⁸³ Inoltre, la responsabilità del medico non pone particolari problemi, trovando applicazione la massima summenzionata con le sue clausole elastiche.

metodo di trattamento, è dato da BGH, 13 giugno 2006, VI ZR 323/04, in J. FEDTKE, *Germany*, cit., pp. 228-229.

²⁸³ «Part A contains detailed information on each active ingredient listed there, including information on the patient groups, indications, dosages and duration of prescribable off-label use. It also contains information on which pharmaceutical company has consented to the off-label use of its medication and assumed liability in accordance with the AMG, section 84» (COMITATO CONGIUNTO FEDERALE, *Administration of pharmaceuticals for unauthorized indications (off-label use)*, disponibile a: <http://www.english.g-ba.de/special-topics/pharmaceuticals/off-label/>).

Più interessante, invece, è l'ipotesi in cui un determinato uso *off-label* non sia annoverato nell'appendice VI. In tal caso la giurisprudenza ha esteso progressivamente le condizioni di rimborsabilità (e, dunque, anche di prescrivibilità) dei trattamenti fuori etichetta (v. *supra*, 2, III, D). Infatti, come rilevato *supra* (*ibid.*), il medicinale prescritto *off-label* può essere rimborsato se è oggetto di una “necessità urgente”, se non sono disponibili alternative autorizzate e se sono presenti indicazioni di efficacia. L'ultima condizione è soddisfatta se la legislazione farmaceutica è rispettata; se viene effettuata un'analisi generale e specifica del rapporto rischio-beneficio; infine, se la documentazione è sufficiente e il paziente ha prestato il suo consenso al trattamento.

La posizione del produttore è legata, viceversa, allo stato della “conoscenza medica corrente” (§ 84 AMG), per cui l'ambito della sua responsabilità (oggettiva) risulta, in astratto, amplissimo. In concreto, tuttavia, in ragione del principio *cuius commoda* che ispira la responsabilità oggettiva di cui all'AMG (v. *supra*), può configurarsi una responsabilità civile del produttore solo nell'ambito degli usi che soddisfano le condizioni giurisprudenziali di rimborsabilità.²⁸⁴

Anche in Germania, pertanto, gli usi *off-label* ricadono, in linea di principio, nella categoria degli usi «provati» ai sensi del § 37 Dichiarazione di Helsinki (2013). Quest'ultima disposizione, peraltro, prevede che, in assenza di un metodo provato efficace, il medico può, previo parere di esperti, acquisito il consenso del paziente e assumendosi le responsabilità del caso, ricorrere a un «metodo non provato», se a giudizio del medico offre la speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare la sofferenza del paziente. Può essere, questo, un riferimento (non di per sé decisivo, ma) importante²⁸⁵ per valutare la responsabilità del medico che prescrive *off-label* fuori dalle condizioni legali e giurisprudenziali di rimborsabilità (e prescrivibilità).

²⁸⁴ A meno che l'uso *off-label* controverso non sia oggetto di una campagna “pseudo-informativa” o di *drug mongering* promossa dall'impresa farmaceutica stessa; nel qual caso l'«informazione di esperti» di cui al § 84 AMG, ponendosi in contrasto con la «conoscenza medica corrente», può dar luogo a una responsabilità del produttore (come ipotizzato *supra*, B).

²⁸⁵ M. STAUCH, *The Law of Medical Negligence in England and Germany*, Hart publ., Oxford 2008, pp. 70-72; P.J. SCHWARTZ *et alii*, *The legal Implications of Medical Guidelines*, in *European Heart Journal*, 1999, 20, pp. 1152-1153.

IV. Conclusioni

È opportuno riassumere in questa sede i risultati dell'indagine, iniziando dagli ambiti in cui può operare la regola generale di responsabilità extracontrattuale (§ 823 BGB).

Sulla base di tale disposizione, infatti, è possibile fondare una responsabilità civile delle imprese farmaceutiche per abuso delle facoltà regolatorie e da inadempimento degli obblighi di farmacovigilanza (potendosi, in quest'ultimo caso, configurare anche una responsabilità in capo all'Agenzia del farmaco). Il ricorso alla categoria dell'abuso può essere facilitato, sul piano probatorio, dall'accertamento di pratiche commerciali scorrette. La norma generale di responsabilità interviene anche nei rapporti tra medico e paziente, integrando la laconicità della regolazione amministrativa in materia e ricomponendo le antinomie tra regolazione, giurisprudenza e deontologia (comprese quelle interne alle norme deontologiche stesse, nazionali e sovranazionali). Alternativamente, la responsabilità civile del medico prescrivente può essere fatta valere anche su base contrattuale. Sempre natura contrattuale assume, infine, il rapporto tra imprese e utenti ai sensi delle nuove politiche EMA in materia di accesso ai dati clinici (ma v. *infra*, 6, II, C).

Passando ora alle ipotesi in cui possono operare regimi speciali di responsabilità, laddove la manipolazione delle facoltà regolatorie e l'inosservanza della normativa di farmacovigilanza assuma rilevanza *antitrust*, ciò costituisce di per sé, *ex lege*, illecito civile. Soprattutto, l'AMG prevede un regime speciale sulla responsabilità per danni da farmaci che, non contemplando l'eccezione del rischio da sviluppo e con apposite clausole elastiche, consente di dare diretto rilievo, ai fini della declaratoria di responsabilità, agli inadempimenti degli obblighi di farmacovigilanza, alle campagne pseudo-informative e di *disease mongering* promosse dalle imprese.

Analogamente a quanto riscontrato nell'ordinamento italiano, anche in Germania in tutte le zone grigie prese in esame la responsabilità civile, nella sua azione di bilanciamento di interessi, può intervenire attribuendo ai poteri discrezionali posti dalla regolazione degli aspetti di doverosità, in positivo o

in negativo. Ciò, da un lato, promuove una maggiore certezza giuridica nei rapporti tra gli agenti operanti nel mercato degli usi *off-label*; dall'altro lato, ciò consente ai danneggiati di vedere compensati i pregiudizi sofferti, mentre i rimedi amministrativi (e penali) che assistono la regolazione amministrativa pura mirano strutturalmente alla protezione di interessi della collettività considerata nel suo complesso.

Nel capitolo successivo (6), si verifica se la responsabilità civile possa svolgere un ruolo simile anche nel Regno Unito

Il ruolo della responsabilità civile: il sistema inglese

I. Introduzione

Come anticipato *supra*, abbiamo scelto di prendere in considerazione anche il punto di vista dell'ordinamento giuridico inglese, in primo luogo, in quanto rappresenta il modello di riferimento per la regolazione comunitaria del mercato farmaceutico; in secondo luogo, perché, trattandosi di un sistema di *common law*, presenta caratteristiche e soluzioni giuridiche assai peculiari, che lo distinguono in maniera netta dagli ordinamenti di *civil law* sopra esaminati.

Nonostante le differenze anche accentuate, vedremo che anche nel Regno Unito (*rectius*, in Inghilterra e Galles)²⁸⁶ gli strumenti della responsabilità civile (*tort law*) possono svolgere un ruolo utile nelle “zone grigie” di regolazione del mercato degli usi fuori registrazione di farmaci.

In questa sede introduttiva può essere utile richiamare sinteticamente i capisaldi del *tort law* inglese, in modo tale da rendere più chiara e ordinata l'analisi che segue.

All'esito di un complesso processo storico che non è qui il caso di richiamare,²⁸⁷ il sistema inglese vigente dei *tort* continua, almeno in via di principio, ad essere caratterizzato da un'impostazione tipizzante,²⁸⁸ in

²⁸⁶ La Scozia, infatti, presenta un ordinamento marcatamente differenziato nell'ambito del Regno Unito, trattandosi di un sistema giuridico “misto” tra *civil law* e *common law*. Per esempio, a livello di responsabilità civile, si applica la categoria romanistica del *delictum* e non quella inglese del *tort* (K. REID-R. ZIMMERMANN, *A History of Private Law in Scotland: Introduction*, Oxford University Press, 2000, p. 3).

²⁸⁷ Per una panoramica dell'evoluzione storica del *tort law* inglese v. P. STEIN, *I fondamenti del diritto europeo*, Giuffè, Milano 2013, p. 275; J.H. BAKER, *An Introduction to English Legal History*, Butterworths, Londra 2002, pp. 123-24, 126-34.

²⁸⁸ In parte retaggio del sistema dei *writ* (V. VARANO-V. BARSOTTI, *La tradizione giuridica occidentale*, Giappichelli, Torino 2010, pp. 280 ss.).

analogia con il diritto romano e in contrasto con i sistemi continentali, che invece hanno adottato sistemi tendenzialmente più “aperti”.²⁸⁹

Tra le categorie di *tort* attualmente previste,²⁹⁰ peraltro, ha assunto un’importanza crescente il *tort of negligence*, che, sviluppatosi a partire dagli anni Trenta del secolo scorso, tende, con la sua ampia portata, a mettere in crisi l’impianto chiuso del *tort law* inglese. Questa peculiare tipologia di illecito presuppone tre elementi costitutivi: la sussistenza di un *duty of care*, la sua violazione, la produzione di un danno e la causazione di un danno. A sua volta, ciascuno di questi elementi si scompone in una serie di sotto-elementi.

Infatti, allo stato attuale²⁹¹ si ritiene sussistente un *duty of care* se il danno è risultato ragionevolmente prevedibile della condotta del convenuto; inoltre, se sussiste una sufficiente relazione di prossimità o vicinanza tra danneggiante e danneggiato; infine, se è corretto, giusto e ragionevole («*fair, just and reasonable*») imporre una responsabilità.²⁹²

In secondo luogo, il *duty of care* si considera violato, in linea di massima, quando il titolare non ha soddisfatto lo standard comportamentale oggettivo dell’«uomo ragionevole» (talvolta definito come il «pendolare della metropolitana di Londra»)²⁹³. Tuttavia, tale standard non trova applicazione laddove il convenuto dovrebbe avere specifiche abilità professionali (per cui lo standard di riferimento viene innalzato)²⁹⁴ e quando il danneggiante è giovanissimo (per cui lo standard viene abbassato).²⁹⁵

²⁸⁹ Si pensi, ad esempio, alle ampie clausole generali italiana (2043 c.c.) e francese (1382 *Code civil*). Il sistema tedesco si pone idealmente in una prospettiva tipizzante, ma il § 823 BGB indica gli interessi protetti con formulazioni amplissime (libertà, proprietà). Sui *delicta* del diritto romano v. M. MARRONE, *Manuale di diritto privato romano*, Giappichelli, Torino 2004, pp. 302 ss.

²⁹⁰ Come, tra gli altri, *trespass, nuisance, defamation, intentional tort* (A. BEST-D.W. BARNES, *Basic Tort Law: Cases, Statutes, and Problems*, Aspen, New York 2007, p. 760), responsabilità da prodotto, *economic torts*. Per i riferimenti a queste due ultime categorie si v. *infra*.

²⁹¹ In passato, ai fini dell’accertamento del *duty of care*, si applicò in una prima fase, “il principio del prossimo”, di ispirazione biblica, molto simile alla massima tradizionale del *neminem laedere* (*Donoghue v Stevenson* (1932), UKHL 100); in seguito, il test *Anns*, che agì in senso restrittivo (*Anns v Merton London Borough Council* (1978), A.C. 728).

²⁹² Questo test tripartito è stato fissato da *Murphy v Brentwood District Council* (1991), 1 A.C. 398, in *overruling* del precedente *Anns*.

²⁹³ *Macfarlane and Another v. Tayside Health Board (Scotland)* (1999), UKHL 50.

²⁹⁴ *Henderson v Merrett Syndicates Ltd* (1995), 2 A.C. 145; *Thake v Maurice* (1984), 2 All ER 513. La mancanza di esperienza del novizio alla

Infine, il nesso di causa si scompone in due elementi. In primo luogo, infatti, occorre stabilire la causalità materiale (o naturale), ricorrendo all'esame controfattuale della *condicio sine qua non* ("but for" rule). In secondo luogo, bisogna dimostrare la causalità giuridica, che si ha essenzialmente quando la causa è prossima (o non remota) e la conseguenza prevedibile (due aspetti, questi, che tendono a coincidere).²⁹⁶

Dal punto di vista prettamente probatorio, di regola spetta all'attore dimostrare tutti gli elementi costitutivi del *tort of negligence*. Peraltro, in alcune circostanze eccezionali, è "la cosa stessa che parla" (*res ipsa loquitur*), per cui spetta invece al convenuto dimostrare che il danno non è attribuibile a una sua condotta negligente. L'inversione dell'onere della prova opera al ricorrere congiunto di tre requisiti: in primo luogo, la lesione (*injury*) deve essersi verificata in modo inspiegabile; in secondo luogo, la lesione non si sarebbe verificata nello svolgimento ordinario degli eventi se non per *negligence* del convenuto; in terzo luogo, se il convenuto aveva il controllo dell'oggetto che ha causato la lesione.²⁹⁷

II. Le imprese farmaceutiche

A. Panoramica generale

Come di consueto, assumiamo l'ordine d'indagine fissato a suo tempo, procedendo dal fascio di relazioni facenti capo alle case produttrici e, in un secondo momento (v. *infra*, III), indagando la posizione dei medici prescriventi.

Anche nel Regno Unito le case produttrici hanno a disposizione diversi ambiti dove sfruttare abusivamente le facoltà regolatorie loro attribuite. Al

professione di regola non libera da responsabilità (*Wilsher v Essex Area Health Authority* (1986), 3 All ER 801; *Nettleship v Weston* (1971), 3 All ER 581).

²⁹⁵ *Mullin v Richards* (1998), 1 All ER 920; *Gough v Thorne* (1966), 3 All ER 398.

²⁹⁶ T. HONORÉ, *Responsibility and Fault*, Hart Publishing, Oxford 1999, pp. 120 ss.; *McGhee v National Coal Board* (1973), 1 WLR 1 (HL (Sc.)); *Fairchild v Glenhaven Funeral Services (t/a GH Dovener & Son)* (2002), UKHL 22; *Gregg v Scott* (2005), 2 A.C. 176.

²⁹⁷ *Ng Chun Pui v Lee Chuen Tat* (1988), RTR 298; *Fontaine v British Columbia (Official Administrator)* (1998), 1 SCR 424; L. KLAR, *Tort Law*, Thomson Carswell, 2008, pp. 505-524; K. WILLIAMS, *Res ipsa loquitur still speaks in Law quarterly review*, 2009, pp. 567-570.

riguardo, la capacità d'intervento degli strumenti della responsabilità civile può fare leva, in primo luogo, su una disciplina *antitrust* orientata al *private enforcement* (B); in secondo luogo, su un regime contrattuale ai fini dell'applicazione delle politiche EMA in materia di accesso ai dati clinici (C); infine, su una disciplina nazionale in materia di responsabilità da prodotti, in attuazione della direttiva 1985/374/CE (D).

B. Imprese farmaceutiche e autorità competenti

Anche nel Regno Unito le imprese farmaceutiche possono sfruttare abusivamente le facoltà regolatorie riconosciute nel settore degli usi *off-label* per guadagnare o conservare quote di mercato. In primo luogo, un'impresa può non fare richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco per un determinato uso, pur essendo questo ampiamente praticato fuori registrazione; inoltre, può svolgere attività informative sulla sicurezza del prodotto; può, infine, fare in modo che il SSN non rimborsi quel determinato trattamento,²⁹⁸ e così via. Queste condotte possono essere tese, come dimostrato dai casi italiani *Pfizer* e *Avastin-Lucentis*, a scoraggiare artificialmente un determinato uso del medicinale manipolando le informazioni rilevanti, anche attraverso una (falsa) osservanza della disciplina di farmacovigilanza; con il conseguente danno patrimoniale da mancato risparmio sofferto dal SSN.

Se queste condotte integrano una fattispecie di rilievo anticoncorrenziale (intese, abuso di posizione dominante),²⁹⁹ allora, dal punto di vista della responsabilità civile, può svolgere un ruolo il relativo *tort for breach of statutory duty*, previsto all'art. 47a, *Competition Act* (1998).³⁰⁰ In questo caso

²⁹⁸ Si pensi al caso di *Novartis*, che nel 2012 fece causa al SSN inglese per avere quest'ultimo deciso per la rimborsabilità del trattamento *off-label* con il meno caro *Avastin* (<http://www.bbc.com/news/health-17817945>).

²⁹⁹ Per le intese anticoncorrenziali rileva il dettato del Capitolo I, *Competition Act*; sull'abuso di posizione dominante v., invece, il Capitolo II, *ivi*.

³⁰⁰ «47A (*Monetary claims before Tribunal*) (1) This section applies to (a) any claim for damages; or (b) any other claim for a sum of money, which a person who has suffered loss or damage as a result of the infringement of a relevant prohibition may make in civil proceedings brought in any part of the United Kingdom. (2) In this section "relevant prohibition" means any of the following: (a) the Chapter I prohibition; (b) the Chapter II prohibition; (c) the prohibition in Article 81(1) of the Treaty; (d) the prohibition in Article 82 of the Treaty [...](5) But no claim may be

gli accertamenti dell'autorità amministrativa *antitrust* possono alleviare in maniera notevole l'onere probatorio dell'attore. La posizione di quest'ultimo, peraltro, è già stata progressivamente favorita da una serie di recenti interventi legislativi³⁰¹ e, verosimilmente, avrà un effetto pratico in tal senso anche la prossima attuazione della nuova direttiva sul *private enforcement* 2014/104/UE.

Al di fuori del settore *antitrust*, non possono trovare applicazione gli *economic tort* sviluppati dalla giurisprudenza attraverso la dottrina del *restraint of trade*.³⁰² Questi *tort*, infatti, non solo richiedono la difficile prova dell'inflizione intenzionale di una perdita economica (*intention*); soprattutto, nella loro configurazione attuale sono pensati più per bilanciare gli interessi di imprese concorrenti che per proteggere anche soggetti terzi rispetto alle dinamiche mercantili (come istituzioni pubbliche e consumatori).³⁰³

In astratto, può intervenire la figura residuale del *tort of negligence*. Tuttavia, è necessario operare una distinzione.

Da un lato, la possibilità di configurare una responsabilità della casa produttrice per abuso delle facoltà regolatorie sopra citate si scontra con il fatto che lo *abuse of rights* non è chiaramente contemplato dal diritto inglese.³⁰⁴ Al contrario, di regola vale l'affermazione tradizionale di LORD

made in such proceedings (a) until a decision mentioned in subsection (6) has established that the relevant prohibition in question has been infringed [...](9)In determining a claim to which this section applies the Tribunal is bound by any decision mentioned in subsection (6) which establishes that the prohibition in question has been infringed». Per alcuni (dei molti) esempi in giurisprudenza v. *Deutsche Bahn AG and others v Morgan Crucible Co plc and others* (2012), EWCA Civ 1055; *BCL Old Co Ltd and others v BASF SE and others* (2009), All ER (D) 212 (May); *WH Newson Holding Ltd and others v IMI plc and others* (2013), EWCA Civ 1377; *Emerson Electric Co and others v Mersen UK Portslade Ltd* (2012), EWCA Civ 1559.

³⁰¹ Si tratta essenzialmente del *Consumer Act* (2015), che, ricevuto il *Royal Assent* il 26 marzo 2015, entrerà in vigore nell'ottobre 2015. Tra le novità principali introdotte dallo *statute* è un regime di *class action* per le controversie private da violazioni *antitrust* (*Explanatory Notes. Consumer Rights Act 2015*, The Stationery Office, Londra 2015, pp. 1-12, disponibile a: <http://www.legislation.gov.uk/>).

³⁰² R. WILBERFORCE *et alii*, *The Law of Restrictive Practices and Monopolies*, Sweet and Maxwell, Londra 1966, p. 83.

³⁰³ *OBG Ltd v Allan* (2007), UKHL 21; *Douglas v Hello! Ltd (No 3)* (2005), EWCA Civ 595; *Mainstream Properties v Young* (2005), EWCA Civ 861.

³⁰⁴ Secondo un'opinione dottrinale minoritaria, al contrario, esisterebbe anche nel *common law* la figura giuridica dell'abuso del diritto, e anzi rappresenterebbe la base dello sviluppo storico di tutto il diritto dei *tort* in quanto mezzo di bilanciamento di interessi contrapposti (*M. Bayers, Abuse of Rights: An Old Principle, A New Age*, in *Mcgill Law Journal*, 2002, vol. 47, pp. 395-397).

HALSBURY per cui «if it was a lawful act, however ill the motive, he had a right to do it».³⁰⁵ Vero è che su tale assetto sta agendo l'influenza del diritto comunitario con la giurisprudenza della Corte di giustizia in materia fiscale;³⁰⁶ ma è altrettanto vero che la portata di questa tipologia di abuso del diritto continua ad essere settoriale e assai limitata.

Dall'altro lato, alla violazione degli obblighi di farmacovigilanza (in particolare, per quel che rileva in questa sede, del divieto di segnalare reazioni avverse che non sono tali) può essere invece dato adeguato risalto attraverso il *tort of negligence*, configurando una responsabilità civile dell'impresa farmaceutica ed eventualmente anche dell'Agenzia del farmaco.³⁰⁷ Presupposto per il riconoscimento di un corrispondente *duty of care*, però, è che si comprenda, da parte della giurisprudenza inglese, che gli obblighi di farmacovigilanza non hanno solo lo scopo di assicurare la sicurezza dei prodotti, ma anche quello di proteggere il SSN da comportamenti arbitrari delle imprese farmaceutiche, ma non si riscontrano precedenti in tal senso. In ogni caso, l'onere probatorio a carico dell'attore risulta particolarmente gravoso.³⁰⁸

³⁰⁵ *Mayor of Bradford v. Pickles* (1895), AC 587. J.G. Fleming, *The Law of Torts*, The Law Book Company, Sydney 1992, p. 623.

³⁰⁶ Il “*leading case*” in materia è dato da CGUE, 21 febbraio 2006, C-255/02 (caso *Halifax*). V. *inter alia*: R. DE LA FERIA-S. VOGENAUER (a cura di), *The Prohibition of Abuse of Law – A New General Principle of EU Law?*, Hart Publishing, Oxford 2011; L. CERIONI, “*The ‘Abuse of Right’ in EU Company Law and EU Tax Law: A Re-Reading of the ECJ Case-Law and the Quest for a Unitary Notion*”, in *European Business Law Review*, 2010, dicembre, p. 783; R. DE LA FERIA, “*Prohibition of Abuse of (Community) Law: the Creation of a New General Principle of EC Law Through Tax*”, in *Common Market Law Review*, 2008, 45(2), p. 395; P. SCHAMMO, “*Arbitrage and Abuse of Rights in the EC Legal System*”, in *European Law Journal*, 2008, 14(3), p. 351; K.E. SØRENSEN, “*Abuse of Rights in Community Law: A Principle of Substance or Merely Rhetoric*”, in *Common Market Law Review*, 2006, 43, p. 423.

³⁰⁷ Riconobbe un *duty of care* dell'Amministrazione in relazione a un'attività di sicurezza non dissimile a quella prevista per i prodotti *Thames Trains plc v Health and Safety Executive* (2002), EWHC 1415 (QB). Sul tema cfr. S. WHITTAKER, *Liability for Products. English Law, French Law and European Harmonisation*, Oxford University Press, 2005, pp. 335 ss.; C. BOOTH-D. SQUIRES, *The Negligence Liability of Public Authorities*, Oxford University Press, 2006.

³⁰⁸ Non solo, infatti, il *tort of negligence* richiede la prova di un numero di elementi costitutivi maggiore rispetto a quanto non sia imposto dalle regole generali “continentali” di responsabilità (per esempio, art. 2043 c.c. e § 823 BGB); ma è anche chiaro che, in circostanze di fatto di così ampio respiro, difficilmente potrà trovare applicazione, a favore del danneggiato, la massima *res ipsa loquitur* (v. *supra*, A).

In sintesi, nei rapporti tra imprese farmaceutiche e autorità pubbliche la responsabilità civile può svolgere un ruolo utile, per così dire, al traino di una disciplina *antitrust* particolarmente favorevole al *private enforcement*. Viceversa, fuori dall'ambito di rilevanza fissato dal diritto della concorrenza, il ruolo del *tort law* è relativamente limitato.

In analogia con il rapporto tra *antitrust* e *tort law*, si può immaginare di coordinare in maniera simile, nei rapporti tra imprese e consumatori, gli strumenti della responsabilità civile con la disciplina delle pratiche commerciali scorrette. Tuttavia, due considerazioni impediscono un coordinamento efficace tra i due settori disciplinari. In primo luogo, il *Consumer Protection from Unfair Trading Regulations* (2008), al contrario del *Competition Act*, non prevede espressamente un *tort for breach of statutory duty*. In secondo luogo, alla luce della giurisprudenza di riferimento,³⁰⁹ è del tutto improbabile che le corti inglesi interpretino lo *statute de quo* nel senso che attribuisce implicitamente un diritto al risarcimento dei danni derivanti dalla violazione delle sue disposizioni.³¹⁰ Di conseguenza, *de iure condito*,³¹¹ azioni di diritto privato di questo genere non sembrano destinate al successo nel diritto inglese.

C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica

La facoltà per le imprese farmaceutiche, prevista dalle nuove politiche EMA in materia di accesso alle informazioni cliniche, di richiedere la censura dei *clinical report*, nella parte in cui, *inter alia*, contengono informazioni su “possibili nuovi usi” di un farmaco, può essere strumentalizzata, alternativamente, per sovra-esporre o, al contrario, per minimizzare i rischi associati all'uso fuori registrazione del medicinale. Nel primo caso valgono

³⁰⁹ *X (minorenne) v Bedfordshire County Council* (1995), 2 AC 633; *O'Rourke v Camden London Borough Council* (1998), AC 188.

³¹⁰ Inoltre, abbiamo già accennato all'ostilità britannica verso la figura dell'abuso del diritto (v. *supra*).

³¹¹ Parte della dottrina è consapevole del problema e propone, *de iure condendo*, una riforma esplicita dello *statute* (H. COLLINS, *A Private Right of Redress for Unfair Commercial Practices*, in *Consumer Focus* [internet], aprile 2009, p.10, disponibile a: <http://www.consumerfocus.org.uk/assets/1/files/2009/08/A-Private-Right-of-Redress-for-Unfair-Commercial-Practices-Hugh-Collins.pdf>).

le considerazioni già svolte *supra* (B); nel secondo, invece, si ritiene opportuno rinviare ai rapporti tra case farmaceutiche e pazienti (v. *infra*, D). Inoltre, sempre in base alle politiche EMA, l'impresa farmaceutica può agire nei confronti dell'utente inadempiente ai sensi del *Contracts (Rights of Third Parties) Act* (1999) (di seguito, CRTPA), in particolare laddove quest'ultimo sfrutti l'accesso ai dati clinici per ottenere o modificare un'AIC per un farmaco "ovunque nel mondo", e in generale laddove vengano poste in essere pratiche commerciali scorrette (*unfair commercial practices*).

Nel diritto inglese, come avviene anche negli ordinamenti continentali,³¹² di regola il contratto produce effetti solo *inter partes* (principio di *privity of contract*).³¹³

Tuttavia, ai sensi dell'art. 1 CRTPA, un soggetto che non è parte del contratto ha diritto di azionare una clausola dello stesso se ciò è espressamente pattuito (primo comma, lett. a) oppure se la clausola gli attribuisce un beneficio (primo comma, lett. b),³¹⁴ a patto che il terzo sia identificato o identificabile (terzo comma). Le politiche EMA rientrano pienamente nell'ambito operativo soggettivo dello *statute*, ai sensi dell'art. 1, primo comma, lett. a e del terzo comma della medesima disposizione.

Di conseguenza, trova applicazione l'art. 1, comma 5 CRTPA, che attribuisce al terzo tutti i rimedi che avrebbe avuto se fosse stato parte del contratto, sia di *common law* (risarcimento del danno, *damages*) sia di *equity* (esecuzione in forma specifica, *specific performance*).³¹⁵ A tutela della parte

³¹² Art. 1372 c.c.; *a contrario*, § 328 BGB. H. KÖTZ-S. PATTI, *Diritto europeo dei contratti*, Giuffrè, Milano 2006, p. 422.

³¹³ Il principio, nella sua formulazione originaria, fu sviluppato essenzialmente in *Tweddle v Atkinson* (1861), EWHC QB J57; e *Dunlop Pneumatic Tyre Co Ltd v Selfridge & Co Ltd* (1915), AC 847. V., altresì, per i successivi sviluppi, *Williams v Natural Life Health Foods Ltd* (1998), UKHL 17; *White v Jones* (1995), UKHL 5; *Henderson v Merrett Syndicates Ltd* (1994), UKHL 5; *Linden Gardens Trust Ltd v Lenesta Sludge Disposals Ltd* (1993), UKHL 4; *New Zealand Shipping Co. Ltd. v A. M. Satterthwaite & Co. Ltd.* (1974), UKPC 1. In dottrina, in senso prevalentemente critico, v., *ex multis*, P. ATIYAH, *The Rise and Fall of Freedom of Contract*, Clarendon Press, 1979, p. 413; L. MULCAHY, *Contract Law In Perspective*, Routledge, 2008, p. 94; E. MCKENDRICK, *Contract Law*, Palgrave Macmillan, 2007, p. 137.

³¹⁴ Tuttavia, ai sensi del secondo comma dell'art. 1, «Subsection (1)(b) does not apply if on a proper construction of the contract it appears that the parties did not intend the term to be enforceable by the third party».

³¹⁵ «For the purpose of exercising his right to enforce a term of the contract, there shall be available to the third party any remedy that would have been available to him in an action for breach of contract if he had been a party to the contract (and the rules

inadempiente, inoltre, l'art. 5 CRTPA coordina le posizioni della controparte e del terzo per evitare la duplicazione delle responsabilità (*double liability*).

Il richiamo a tale *corpus* di norme da parte delle nuove politiche EMA rappresenta un indubbio vantaggio per le imprese farmaceutiche. In primo luogo, infatti, queste ultime ricevono espressamente la possibilità di azionare dei rimedi civili. In secondo luogo, si tratta di rimedi di natura contrattuale, per i quali l'onere probatorio posto a carico dell'attore è meno gravoso rispetto a quanto avviene nell'ambito dei *tort*.³¹⁶

D'altronde, il richiamo, a livello di disciplina applicabile, non solo al CRTPA, ma anche al diritto di Inghilterra e Galles, può rivelarsi un'arma a doppio taglio, per almeno due ragioni.

La prima è che le politiche EMA prevedono espressamente che, di regola, le informazioni cliniche non costituiscono dati di rilievo commerciale, se non in casi eccezionali e, dunque, di stretta interpretazione. Dal momento che le politiche in esame attribuiscono alle imprese interessate la facoltà di chiedere la censura di «*commercially confidential information*», non sembra che la casa produttrice abbia azione verso l'utente che le utilizzi in una ricerca o in una pubblicazione, laddove l'impresa non abbia preventivamente esercitato la facoltà di *redaction*.

La seconda ragione si lega al fatto che un uso "commercialmente scorretto", in astratto, può essere fatto anche di informazioni non suscettibili di censura ai sensi delle politiche EMA. Qui il discorso si sposta sul piano della natura giuridica delle informazioni cliniche. Infatti, è vero che una ricerca o una pubblicazione scientifica che faccia uso dei dati depositati da un'impresa presso l'EMA potrà pure portare, «ovunque nel mondo» alla richiesta di AIC o di modifica della stessa. Ma è altrettanto vero che la condotta in questione potrà essere censurata soltanto sul presupposto che, rispetto ai dati pubblicati,

relating to damages, injunctions, specific performance and other relief shall apply accordingly)». N. ANDREWS, *Strangers to justice no longer: the reversal of the privity rule under the Contracts (Rights of Third Parties) Act 1999*, in *Cambridge Law Journal*, 2001, 60 (2), pp. 353-381; C. MACMILLAN, *A Birthday Present for Lord Denning: The Contracts (Rights of Third Parties) Act 1999*, in *Modern Law Review*, 2000, 63 (5), pp. 721-738.

³¹⁶ Ciò è intuitivo se si confronta l'onere probatorio posto a carico dell'attore nel *tort of negligence* (v. *supra*, A) con quello previsto nelle controversie contrattuali, dove l'attore deve dimostrare l'esistenza di un contratto valido, l'inadempimento e i danni risarcibili (J. LANDA-M. RAMJOHN, *Unlocking Evidence*, Routledge, 2013, p. 31).

sussista un interesse rilevante (commerciale o meno)³¹⁷ in capo all'impresa produttrice; se, invece, le informazioni sono da ritenersi di pubblico dominio, allora le cose cambiano radicalmente.

Ora, ai sensi del CRTPA (1999), spetta all'impresa attrice dimostrare la violazione delle clausole contrattuali (delle politiche EMA) che vietano usi scorretti dei dati clinici da parte dell'utente. Peraltro, le politiche EMA stabiliscono in maniera inequivoca che questi dati, di regola, non sono di rilevanza commerciale. Inoltre, nella valutazione della natura giuridica delle informazioni rilevanti, alle corti inglesi e, con queste, al diritto inglese in generale non potrà essere indifferente la giurisprudenza della Corte europea dei diritti dell'uomo, che in maniera pressoché costante tende a considerare, con il plauso della dottrina,³¹⁸ l'accesso alle informazioni cliniche e alla conoscenza scientifica un vero e proprio diritto umano (o fondamentale) e non una merce,³¹⁹ peraltro in armonia con una serie di altri indici di diritto internazionale.³²⁰

In conclusione, i timori espressi da parte della dottrina³²¹ circa i rischi legali per la ricerca scientifica posti dalle nuove politiche EMA non devono essere sottovalutati. Tuttavia, da quanto esposto vedremo *infra*, 6, in sede di

³¹⁷ Nei casi di fronte alla Corte europea dei diritti dell'uomo citati *infra*, per esempio, le imprese farmaceutiche hanno tentato di far valere un proprio diritto umano alla riservatezza dei dati clinici, scatenando le ironie di parte della dottrina (T. LEMMENS, *Access to Pharmaceutical Data, Not Data Secrecy, is an Essential Component of Human Rights*, in *Univ. Toronto Faculty of Law blog* [internet], 8 aprile 2014, disponibile a: <http://www.law.utoronto.ca/blog/faculty/access-pharmaceutical-data-should-be-framed-human-right-not-data-secrecy>). A questo si lega il tema dei *trade secret* (D.W. QUINTO-S.H. SINGER, *Trade Secrets: Law and Practice*, Oxford University Press, 2009).

³¹⁸ J. H. REICHMAN, *Rethinking the Role of Clinical Trial Data in International Intellectual Property Law: The Case for a Public Goods Approach*, in *Marquette Intellectual Property Law Review*, 2009, 13 (1), pp. 1-68.

³¹⁹ Corte EDU, 18 febbraio 1998, 116/1996/735/932, *Guerra e altri c. Italia*, § 60; Corte EDU, 19 ottobre 2005, 32555/96, *Roche c. Regno Unito*. Per un'ampia ricognizione del tema cfr. T. LEMMENS, *Pharmaceutical Knowledge Governance: A Human Rights Perspective*, in *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 2013, vol. 41(1), pp. 163-184.

³²⁰ Art. 12, Dichiarazione UNESCO sul genoma umano (1997); art. 27, Dichiarazione universale dei diritti dell'uomo (1948); art. 15, Patto internazionale sui diritti economici, sociali e culturali (1966).

³²¹ T. LEMMENS, *EMA's Proposed Data Release Policy: Promoting Transparency or Expanding Pharma Control over Data?*, in *PLOS blog* [internet], 30 maggio 2014, disponibile a: <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2014/05/30/emasnewdatareleasepolicypromotingtransparencyeexpandingpharmacontroldata/>

conclusioni, che anche in questa zona grigia di regolazione la responsabilità civile possa svolgere un ruolo importante nel bilanciamento degli interessi contrapposti, fornendo una maggiore certezza del diritto e livelli di tutela più elevati.

Queste stesse considerazioni possono applicarsi ai rapporti imprese-ricerca in Germania (v. *supra*, 5, II, C).

D. Imprese farmaceutiche e pazienti

Alle ipotesi di danno cagionato da medicinali è astrattamente applicabile nel Regno Unito la disciplina di ascendenza comunitaria in materia di responsabilità da prodotto.³²²

In effetti, l'attuazione inglese della direttiva 1985/374/CEE operata dal *Consumer Protection Act* (1987) e successive modifiche (di seguito, CPA) ricalca in gran parte le soluzioni adottate dal legislatore italiano, anche in ragione del fatto che si tratta di una direttiva alquanto dettagliata (v. *supra*, 4, II, D); con una significativa eccezione che, come si vedrà *infra*, ha dato origine a una controversia dinanzi alla Corte di giustizia.

Per quanto attiene alla analogie, un prodotto è da considerarsi difettoso se non presenta la sicurezza³²³ che le persone in generale sono titolate ad aspettarsi (art. 3, primo comma, CPA). Tale livello di sicurezza è determinato alla luce di tutte le circostanze, incluso il modo in cui e i fini per cui il prodotto è stato commercializzato, le avvertenze, le istruzioni, ciò che può essere ragionevolmente fatto con o in relazione al prodotto e il momento in cui il prodotto è stato offerto sul mercato (art. 3, secondo comma, CPA). Il danneggiato deve dimostrare la sussistenza del difetto, il danno subito e il nesso causale tra il primo e il secondo elemento.

³²² La proposta, avanzata congiuntamente dall'associazione nazionale dei medici e dall'unione dell'industria farmaceutica, di introdurre per i farmaci un regime di riparazione alternativo era stata a suo tempo rifiutata dalla Commissione Pearson (*Report of the Royal Commission on Civil Liability and Compensations for Personal Injury* (Cmnd 7054-1, 1978), § 56; C.J. MILLER, *Products Liability and Safety Encyclopedia*, Butterworths, Londra 2013, Div. III, § 113).

³²³ La "sicurezza" è, per previsione espressa della medesima disposizione, definita con riferimento ai rischi che il prodotto pone alle proprietà del consumatore e alla capacità dello stesso di provocare la morte o un altro danno non patrimoniale (*personal injury*) a quest'ultimo.

Da parte sua, il convenuto può liberarsi da responsabilità eccependo una delle circostanze indicata dall'art. 4 CPA. La gran parte delle *defences* riportate in quest'ultima disposizione non si discosta molto dal contenuto dell'art. 118 cod. cons. italiano. Peraltro, l'eccezione del "rischio da sviluppo" (*development risk*) è articolato secondo una formulazione del tutto peculiare. Infatti, ai sensi dell'art. 4, primo comma, lett. *e*, CPA, il produttore non può essere considerato responsabile se dimostra che «the state of scientific and technical knowledge at the relevant time was not such that a producer of products of the same description as the product in question might be expected to have discovered the defect if it had existed in his products while they were under his control». Ora, rispetto alla formulazione dell'art. 118, lett. *e*, cod. cons.³²⁴ e, soprattutto, dell'art. 7, lett. *e*, direttiva 1985/374/CEE,³²⁵ l'art. 4 CPA introduce una sfumatura soggettiva che contrasta con l'impostazione oggettivistica adottata dagli articoli italiano e comunitario.³²⁶ Il contrasto con l'art. 7, lett. *e*, direttiva 1985/374/CEE è più rilevante non perché più intenso (giacché, in effetti, l'art. 118, lett. *e*, cod. cons. ne è, in buona sostanza, una traduzione); ma ovviamente perché pone in astratto un problema di errata attuazione della direttiva comunitaria nell'ordinamento inglese. Nell'ambito della controversia tra Regno Unito e Commissione che ne seguì di fronte alla Corte di giustizia,³²⁷ abbiamo già visto *supra* (4, II, D) che tanto l'Avvocato Generale TESAURO³²⁸ quanto la Corte stessa espressero l'opinione che il legislatore inglese non aveva commesso alcuna violazione, in quanto la disposizione (che, tra l'altro, al tempo della controversia non era stata ancora oggetto di applicazione giurisprudenziale) poteva comunque essere interpretata in senso obiettivo, conformemente alla direttiva (*ibid.*).

³²⁴ «La responsabilità è esclusa [...] se lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche, al momento in cui il produttore ha messo in circolazione il prodotto, non permetteva ancora di considerare il prodotto come difettoso».

³²⁵ «Il produttore non è responsabile ai sensi della presente direttiva se prova [...] che lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento in cui ha messo in circolazione il prodotto non permetteva di scoprire l'esistenza del difetto».

³²⁶ L'art. 7, lett. *e*, direttiva 1985/374/CEE, infatti, adotta come parametro (obiettivo) di riferimento lo «stato delle conoscenze scientifiche e tecniche»; viceversa, l'art. 4 CPA dà rilevanza allo stato delle conoscenze scientifiche nella misura in cui questo era tale da poter esigere che il produttore di beni dello stesso genere scoprisse il difetto.

³²⁷ CGUE, 29 maggio 1997, causa C-300/95, Commissione c. Regno Unito.

³²⁸ G. TESAURO, *Conclusioni dell'Avvocato generale*, 23 gennaio 1997, causa C-300/95, §§ 20-21.

Peraltro, la definizione, fissata nel caso *Commissione c. Regno Unito*, di «stato delle conoscenze scientifiche» come «stato più avanzato» delle stesse (v. *supra*, 4, II, D), pone l'accento sull'ulteriore requisito dell'accesso a queste conoscenze.³²⁹ Viene così dato ingresso,³³⁰ in quello che viene presentato come uno standard oggettivo, a considerazioni di diligenza del produttore (per i sistemi continentali) o di ragionevolezza (per il diritto inglese).

In altri termini, la Corte di giustizia, nel salvare la legge inglese di attuazione per l'ambiguità del suo dettato, inavvertitamente svela l'ambiguità di fondo della direttiva comunitaria.

La giurisprudenza nazionale successiva, in effetti, ha reagito diversamente a questa ambiguità dell'art. 7, lett. e, direttiva 1985/374/CEE.

Da un lato, la giurisprudenza inglese, soprattutto a partire dal caso *A v National Blood Authority*,³³¹ afferma che può essere considerato inaccessibile soltanto un documento o una ricerca non pubblicata né altrimenti disponibile al pubblico. La prova liberatoria dell'art. 4 CPA viene così ancorata a una nozione di "inaccessibilità assoluta".

Dall'altro lato, parte della giurisprudenza italiana, richiamando la soluzione della Corte di giustizia del 1997, con particolare riguardo al requisito dell'accessibilità, è dell'opinione che l'eccezione *ex art. 118, lett. e, cod. cons. vada* legata, piuttosto, a una forma di inaccessibilità "attraverso mezzi ragionevoli".³³²

Laddove, invece, il carattere difettoso del prodotto farmaceutico emerga in un momento successivo a quello della sua immissione in commercio, allora può configurarsi una responsabilità civile della casa produttrice ed eventualmente

³²⁹ Si tratta delle cosiddetta *Manchuria exception*, in cui l'accessibilità dell'informazione da parte dell'impresa produttrice è valutata in base a tre parametri fondamentali, cioè il luogo origine articolo scientifico, la lingua in cui è scritto e la circolazione della rivista in cui è pubblicato (ivi, §§ 23-24).

³³⁰ In questo ordine di idee si colloca, sottolineando l'insufficienza del triplice parametro di cui alla nota precedente, *A v National Blood Authority* (2001), 3 All ER 289; cfr., in dottrina, J. STAPLETON, *Products Liability in the United Kingdom: the Myths of Reform*, in *Texas International Law Journal*, 1999, 34, pp. 45 e 60; M. MILDRED, *The Development Risk Defence*, in D. FAIRGIEVE (a cura di), *Product Liability in Comparative Perspective*, Cambridge University Press, 2005, pp. 170 e 179.

³³¹ *A v National Blood Authority* (2001), cit.

³³² Trib. Sassari, 12 luglio 2012, in *International Product Liability Review*, 2012, 49, p. 13, con nota di J. BARTOLOMEO, *Pharmaceutical Company's Liability for Injuries caused by a defective drug: the new trend in Italy*; in *Contratti*, 2012, p. 931.

dell'Agenzia del farmaco da farmacovigilanza, nel quadro dei requisiti tradizionali del *tort of negligence*.^{333 334}

III. Medici prescriventi

La responsabilità civile del medico ha natura diversa a seconda che lo stesso sia incardinato nel SSN (NHS) oppure operi in una struttura privata. Nel primo caso trova applicazione un regime di responsabilità extracontrattuale, mentre nel secondo il paziente può agire verso il medico, alternativamente o cumulativamente, in via contrattuale o extracontrattuale.³³⁵ La prassi corrente è comunque di agire direttamente verso il SSN per *vicarious liability*.³³⁶

La responsabilità extracontrattuale del medico inglese è fondata sulla categoria del *tort of negligence*, che come rilevato *supra*, A, rappresenta una forma di responsabilità soggettiva; se però il trattamento è effettuato senza il consenso libero e informato del paziente, allora la *cause of action* di riferimento è data dal *trespass* tradizionale, che invece impone in capo al

³³³ Questa ipotesi è più sicuramente fondata rispetto a quella vista *supra*, B (violazione del divieto di non segnalare ciò che non costituisce reazione avversa sospetta), dal momento che non mancano sentenze in cui dalla regolazione del mercato viene ricavato un *duty of care* consistente nell'obbligo per i produttori di offrire sul mercato prodotti sicuri, a partire dalla regolazione di ascendenza comunitaria (per la posizione delle imprese v. C. BENDALL, *Legal Aspects of Pharmacovigilance*, in J. TALBOT-P. WALLER, *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions*, Wiley, 2014, pp. 457 e 483 («claims for negligence based upon a failure to act with reasonable care (e.g. to obtain or act upon pharmacovigilance data) and/or the supply of a product that is 'defective' in legal terms (e.g. because its labelling was not amended, pursuant to the receipt and review of pharmacovigilance data so as to give adequate warnings and precautions) are always possible»); per quella dell'Autorità del farmaco cfr. *X v Bedfordshire County Council* [1995] 2 A.C. 633; *Barrett v. Enfield LBC* (2001), 2 A.C. 550, HL; *Bonthrone v. Secretary of State for Scotland* (1987), SLT 34; *Robinson And Another V Department Of Environment And Another* (1989), NI 372.

³³⁴ La responsabilità da prodotto e *negligence* possono, a seconda delle circostanze, trovare applicazione anche nelle ipotesi di campagne pseudo-informative o di vero e proprio *disease mongering*, laddove queste cagionino un danno alla persona dei pazienti.

³³⁵ W.V. HORTON ROGERS, *England*, in B.A. KOCH (a cura di), *Medicinal Product Liability in Europe*, De Gruyter, Berlino 2011, p. 187.

³³⁶ DEPARTMENT OF HEALTH, *NHS indemnity arrangements for handling clinical negligence claims against NHS staff*, HSG (96) 48, 1996, disponibile a: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Healthserviceguidelines/DH_4018270.

danneggiante una responsabilità di tipo oggettivo (*strict liability*).³³⁷ Le differenze con la responsabilità contrattuale sono marginali, dato che, in primo luogo, nei contratti di prestazione di servizi professionali è considerata implicita la clausola dell'esercizio di una *reasonable professional care*; in secondo luogo, l'onere di provare la violazione della clausola spetta comunque all'attore.³³⁸

Il fenomeno delle prescrizioni *off-label* di farmaci, in Inghilterra, non è espressamente regolato *ex lege*. Come è stato ricostruito *supra* (2, IV, D), il SSN nazionale inserisce in un'apposita "lista nera" i farmaci insuscettibili di rimborso, mentre nella cosiddetta "lista grigia" enumera i farmaci rimborsabili solo per determinati impieghi. Queste indicazioni, tuttavia, non pregiudicano la possibilità, per il medico, di procedere comunque alla prescrizione di un farmaco inserito nella lista nera o per un impiego non contemplato nella lista grigia, neppure indirettamente; infatti, la redazione delle liste suddette è ispirata a criteri di natura essenzialmente economica. D'altro canto, speculare su una possibile responsabilità civile dell'amministrazione per non avere previsto la rimborsabilità di un farmaco, inducendo medico e paziente a optare per un trattamento rimborsato meno efficace con conseguente danno per il secondo, si scontrerebbe, con tutta probabilità, con i principi in materia di eziologia giuridica, che impongono che la causa non deve essere "remota" (v. *supra*, II, A).

In materia di prescrizioni fuori registrazione di farmaci, pertanto, assumono un rilievo decisivo le norme della deontologia medica, nazionale e sovranazionale.

A livello nazionale sappiamo (v. *supra*, 2, IV, D) che il medico, oltre a dover rispettare le norme in tema di prescrizione *tout court* (per esempio, acquisizione del consenso informato del paziente), è obbligato a osservare

³³⁷ Più nello specifico, può trovare applicazione, in casi simili, il *trespass to persons*, nelle due forme alternative di *assault* (minaccia di *battery*) e *battery* (contatto fisico attuale). Particolarmente eclatante fu un caso canadese in cui l'attore ottenne dal medico un risarcimento di ventimila dollari sebbene il trattamento non consentito fosse necessario per salvargli la vita (*Malette v Shulman* (1990), 67 *Dominion Law Report* 321).

³³⁸ W.V. HORTON ROGERS, *England*, in B.A. KOCH (a cura di), *Medicinal Product Liability in Europe*, De Gruyter, Berlino 2011, p. 187.

delle regole aggiuntive (in particolare, devono comunque esserci delle indicazioni di sicurezza ed efficacia del trattamento).³³⁹

A livello sovranazionale, viene invece in considerazione il § 37, Dichiarazione di Helsinki (2013) che consente al medico di prescrivere un farmaco anche per impieghi “non provati”, al ricorrere di determinate condizioni (v. *supra*, 1, II, C).

In ogni caso, il rapporto tra regole deontologiche e responsabilità civile nel Regno Unito non si discosta sensibilmente da quanto rilevato nel caso italiano e tedesco. Anche nel diritto inglese, infatti, l’osservanza di linee guida consolidate può essere indicativo del fatto che il medico non ha commesso un *breach of duty*, ma al danneggiato resta la possibilità di dimostrare comunque il ricorrere di tale elemento (potendo anche sostenere che le circostanze di fatto imponevano anzi al professionista ragionevole di violare la linea guida).³⁴⁰ D’altro canto, sulla violazione delle regole deontologiche il danneggiato può persuasivamente far leva ai fini della prova della *negligence* del professionista. Se, infatti, il medico che ha cagionato il danno aveva violato le linee guida, allora si presume che il professionista

³³⁹ In primo luogo, la prescrizione *off-label* deve meglio realizzare l’interesse del paziente rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. In secondo luogo, devono sussistere elementi per ritenere che tale uso sia sicuro ed efficace. In terzo luogo, il medico deve assumersi la responsabilità della prescrizione del farmaco e della supervisione del paziente. Infine, il medico deve registrare in maniera accurata e chiara tutte le medicine prescritte e, laddove non segua la prassi comune, indicarne le ragioni (Punto 20, lett. *a-d*, *Good Practice in Prescribing Medicines*).

³⁴⁰ Il *leading case* in materia è *Bolam v Friern Hospital Management Committee* (1957), 1 WLR 582: «I myself would prefer to put it this way, that he is not guilty of negligence if he has acted in accordance with a practice accepted as proper by a responsible body of medical men skilled in that particular art. I do not think there is much difference in sense. It is just a different way of expressing the same thought. Putting it the other way round, a man is not negligent, if he is acting in accordance with such a practice, merely because there is a body of opinion who would take a contrary view. At the same time, that does not mean that a medical man can obstinately and pig-headedly carry on with some old technique if it has been proved to be contrary to what is really substantially the whole of informed medical opinion. Otherwise you might get men today saying: “I do not believe in anaesthetics. I do not believe in antiseptics. I am going to continue to do my surgery in the way it was done in the eighteenth century.” That clearly would be wrong»; per applicazioni giurisprudenziali più recenti del *Bolam test* cfr. *R v Mid Glamorgan Family Health Services Authority and South Glamorgan Health Authority* (1993), 16 BMLR 81; *JR55 v Northern Ireland Commissioner for Complaints* (2014), NICA 11.

abbia commesso un *breach of duty*; ma è pur sempre fatta salva la facoltà, per il convenuto, di provare il contrario.³⁴¹

Anche nel diritto inglese, pertanto, la prospettiva della responsabilità civile consente di ricomporre e chiarire un quadro in cui, da un lato, la regolazione non fornisce, almeno in via espressa, indicazioni direttamente utili; e in cui dall'altro lato, la deontologia nazionale e quella sovranazionale non sembrano comunicare in alcun modo, parlando, la prima, di prescrizioni fuori registrazione e, la seconda, di metodi «provati» e «non provati»

IV. Conclusioni

È opportuno riassumere in questa sede i risultati dell'indagine, iniziando dagli ambiti in cui può operare quella che, con buona approssimazione, possiamo definire come la regola “generale” di responsabilità extracontrattuale nel diritto inglese, e cioè il *tort of negligence*.

È possibile configurare una responsabilità per *negligence* delle imprese produttrici e dell'Agenzia del farmaco, sia per violazione del divieto di segnalare ciò che non costituisce reazione avversa sospetta sia per inosservanza dell'obbligo di segnalare ciò che invece lo è. Nel primo caso, peraltro, se la condotta non acquista rilevanza *antitrust*, la strada da percorrere resta alquanto ardua; infatti, non si riscontrano precedenti in cui si ricavi dalla disciplina della farmacovigilanza o da altri sistemi di sorveglianza post-marketing un *duty of care* di imprese e agenzia volto a scongiurare manipolazioni del mercato irrilevanti sul piano concorrenziale. Più facilmente praticabile è, invece, sul piano operativo la seconda ipotesi, in quanto è indubbio che sussista un *duty of care* finalizzato a proteggere i consumatori dai rischi posti dai prodotti commercializzati.

Il *tort of negligence* svolge un ruolo importante anche con riguardo ai rapporti tra medici e pazienti, permettendo di delineare aspetti di regolazione del fenomeno *off-label* e superando l'apparente incomunicabilità della

³⁴¹ Ciò è ricavabile, integrando coerentemente il tradizionale *Bolam test*, da *Bolitho v City and Hackney Health Authority* (1997), 4 All ER 771, in ciò ripreso da *Gouldsmith v Mid Staffordshire General Hospitals NHS Trust* (2007), EWCA Civ 397; e da *Robbins v Bexley Borough of London* (2013), EWCA Civ 1233. In dottrina in tal senso v. A. SAMANTA-J. SAMANTA, *Legal standard of care: a shift from the traditional Bolam test*, in *Clinical Medicine*, 2003, vol. 3, n. 5, pp. 443-446.

deontologia nazionale con quella sovranazionale. Nelle strutture private il medico può poi essere convenuto *ex contractu*, ma le differenze rispetto alla *negligence* sono marginali. I rimedi contrattuali vengono in considerazione, infine, anche nei rapporti tra imprese farmaceutiche e comunità scientifica. Qui i rilevanti rischi legali che le nuove politiche EMA pongono per la seconda possono in parte essere sdrammatizzati, spettando comunque alle imprese attrici la dimostrazione di avere un interesse rilevante a che le informazioni cliniche non circolino liberamente; e dovendo le imprese stesse fare i conti, in proposito, con una giurisprudenza CEDU univoca nell'affermare che tali informazioni formano oggetto di diritti umani o fondamentali.

Passando ora ai regimi “speciali” di responsabilità civile, nel caso in cui la manipolazione delle facoltà regolatorie e l'inadempimento degli obblighi di farmacovigilanza vadano a costituire una fattispecie anticoncorrenziale, trova applicazione a carico delle imprese responsabili, il relativo *statutory tort* previsto dal *Competition Act* (1998). Nell'ipotesi in cui, invece, tali condotte configurino pratiche commerciali scorrette, parte della dottrina è dell'opinione che, nel silenzio del legislatore, non possa operare il regime della responsabilità per *negligence*, a causa delle difficoltà in ordine alla ricostruzione di un *duty of care*. In ogni caso, non sembra possibile ammettere nel diritto inglese una forma autonoma di responsabilità civile da abuso delle facoltà regolatorie.

Ai danni provocati dai farmaci, infine, si applica il regime speciale di ascendenza comunitaria di responsabilità da prodotti, in cui l'eccezione del rischio da sviluppo è intesa dalla giurisprudenza restrittivamente, nei termini di una «inaccessibilità assoluta». Laddove, comunque, tale eccezione operi, può trovare applicazione il regime “generale” di *negligence* in relazione agli obblighi di farmacovigilanza nei termini precisati *supra*.

Anche nel Regno Unito, dunque, in tutte le zone grigie prese in esame la responsabilità civile, attraverso il bilanciamento di interessi in conflitto, è in grado di dare ai poteri discrezionali disposti dalla regolazione dei connotati di doverosità, per così dire plasmando facoltà in obblighi o divieti di tendere determinati tipi di condotta. Ciò, da un lato, contribuisce ad incrementare la certezza giuridica nei rapporti tra gli agenti operanti nel mercato degli usi *off-*

label di farmaci, permettendo agli interessati di valutare *ex ante*, con ragionevole sicurezza, la legittimità o meno di determinati contegni; dall'altro lato, ciò consente ai danneggiati di vedere compensati i pregiudizi sofferti, che invece restano istituzionalmente fuori dal raggio di azione delle sanzioni amministrative (e penali) che assistono la regolazione amministrativa pura del mercato.

Dopo aver apprezzato come la responsabilità civile può operare nelle “zone grigie” della regolazione degli usi fuori etichetta negli ordinamenti prescelti, si tratta, in sede di conclusioni (v., *infra*, il capitolo successivo), di procedere a un confronto diretto ma sintetico tra i diversi sistemi analizzati, traendone qualche osservazione e illustrando così il significato dei risultati dell'indagine svolta.

Conclusioni

A. Panoramica generale

Giunti a questo punto, occorre riassumere sinteticamente i risultati dell'indagine svolta, per poi formulare qualche osservazione conclusiva sul significato del presente lavoro e sulle possibili linee di ricerca che potrebbero essere ulteriormente sviluppate.

Dopo aver ricostruito, nei primi due capitoli, l'assetto sovranazionale e nazionale della regolazione degli usi fuori registrazione dei farmaci, abbiamo isolato, nel capitolo 3, una serie di "zone grigie", cioè di ambiti in cui la regolazione attribuisce agli agenti che operano in questo settore di mercato (imprese produttrici, medici) delle facoltà, dei poteri discrezionali, suscettibili, anche alla luce della casistica emersa finora, di essere strumentalizzati abusivamente a danno degli altri soggetti che agiscono nel mercato (pazienti, SSN). In queste ipotesi la regolazione lascia campo libero ai titolari delle rispettive facoltà; infatti, le sanzioni e i rimedi di stampo pubblicistico che assistono la regolazione generalmente non interferiscono con l'esercizio di tali poteri discrezionali e, anche laddove in parte interferiscono (come nel caso degli obblighi di farmacovigilanza), non potrebbero fornire adeguata riparazione ai danneggiati, trattandosi di sanzioni amministrative o penali. Ne discendono, dunque, incertezza del diritto e una tutela incompleta per i soggetti che operano nel mercato degli usi *off-label* di medicinali.

La nostra ipotesi è che la responsabilità civile possa agire virtuosamente su questo duplice limite della regolazione amministrativa pura, per la sua idoneità a conferire alle facoltà legittime dei titolari dei connotati di doverosità, in positivo o in negativo a seconda delle circostanze. In questa operazione, che incrementa il tasso di certezza giuridica, orientando le condotte degli operatori, e il livello di tutela dei danneggiati, consentendone la riparazione dei danni subiti, la responsabilità civile può utilmente coordinarsi con altri istituti giuridici e settori dell'ordinamento (per esempio il diritto *antitrust* e la disciplina delle pratiche commerciali scorrette).

L'indagine condotta nei capitoli 4, 5 e 6 con riguardo agli ordinamenti italiano, tedesco e inglese sembra confermare l'ipotesi di partenza.

Più precisamente, le zone grigie enucleate nel capitolo 3 del presente lavoro sono le seguenti: dal punto di vista delle case produttrici, la facoltà di richiedere o meno l'AIC per un certo prodotto farmaceutico; la facoltà di svolgere attività di informazione su un determinato medicinale; l'adempimento degli obblighi di farmacovigilanza; la facoltà di chiedere la *redaction* di certe informazioni ai sensi delle nuove politiche EMA; la possibilità di convenire in giudizio i trasgressori di queste ultime; infine, dal punto di vista dei medici, la facoltà di prescrivere farmaci fuori registrazione.

B. Imprese farmaceutiche e autorità pubbliche competenti

In primo luogo, le facoltà di non chiedere l'AIC per un determinato uso di un farmaco e di svolgere campagne pseudo-informative sulla sua pericolosità e insicurezza, per proteggere le quote di mercato occupate da un prodotto più remunerativo, possono configurare in tutti gli ordinamenti analizzati un illecito anticoncorrenziale, anche congiuntamente alla violazione del divieto di segnalare ciò che non costituisce una reazione avversa sospetta. I poteri di intervento diretto delle autorità pubbliche competenti e le sanzioni amministrative e penali previste dalla regolazione non sembrano avere una portata significativa in questi settori. Se, però, in Germania e Regno Unito l'illecito *antitrust* costituisce *ex lege* anche un illecito civile, in Italia occorre fare riferimento, secondo la giurisprudenza, alla categoria tradizionale dell'abuso del diritto, almeno per quanto riguarda le facoltà regolatorie. Fuori dall'ambito di rilevanza *antitrust*, anche in Germania può trovare applicazione la categoria dell'abuso, mentre nel Regno Unito sembra che la tutela civilistica non riesca strutturalmente a spingersi fino a tal punto. In ogni caso, la violazione degli obblighi di farmacovigilanza (nel senso sopra precisato) può costituire una forma di responsabilità civile autonoma, con la possibile eccezione del Regno Unito.

Già in questa prima categoria di ipotesi vediamo come la responsabilità civile attribuisca alle facoltà regolatorie dei connotati di doverosità e assista efficacemente il corretto adempimento degli obblighi di farmacovigilanza.

Tuttavia, occorre riconoscere, da un lato, che nel Regno Unito questo discorso vale solo in parte, in ragione delle peculiari caratteristiche strutturali tipizzanti del *tort law*; dall'altro lato, che in concreto l'azione della responsabilità civile può dispiegarsi efficacemente al traino del diritto della concorrenza e dell'attività istruttoria e ispettiva delle autorità amministrative, nazionali o comunitarie. Fuori dall'ambito della disciplina *antitrust*, viceversa, le regole generali di responsabilità civile, pure in astratto applicabili, pongono tuttavia a carico dell'attore, specialmente in contesti come quelli considerati, un onere probatorio notevolmente gravoso.

C. Imprese farmaceutiche e comunità scientifica

In secondo luogo, la facoltà di chiedere, ai sensi delle nuove politiche EMA, la censura delle informazioni su “possibili nuovi usi” di farmaci in quanto *commercially confidential information* può essere usata per contrastare usi alternativi del farmaco (per cui si ricade nell'ipotesi *sub B*) oppure per celare aspetti di rischio (per cui si ricade nell'ipotesi *sub C*).

D'altro canto, la stessa possibilità di convenire in giudizio gli utenti inadempienti ai sensi delle politiche EMA stesse può essere apprezzata in tale duplice senso.

Inoltre, il riferimento al *Contracts (Rights of Third Parties) Act* inglese, che nel caso italiano non sembra poter trovare applicazione a favore delle norme generali di responsabilità, può rivelarsi, sia in Germania sia nel Regno Unito, un'arma a doppio taglio. In ogni caso, infatti, è l'impresa farmaceutica terza che dovrà dimostrare di avere un interesse rilevante alla non circolazione delle informazioni cliniche e, nel fare ciò, dovrà pur sempre fare i conti con una giurisprudenza CEDU che si pronuncia per il libero accesso a tali informazioni a partire dalla salute in quanto diritto umano o fondamentale.

Da questo angolo visuale, la regolazione prevede soltanto che l'EMA ha il potere di rifiutare la *redaction*, mentre gli altri profili sono del tutto trascurati. La responsabilità civile, peraltro, può intervenire anche in questo settore, introducendo doveri positivi o divieti, assistiti, se violati, da obblighi risarcitori per compensare i danneggiati.

Vengono così fissati dei criteri di orientamento delle condotte dei soggetti coinvolti e livelli di tutela più elevati a favore della ricerca medico-scientifica rispetto a quanto previsto dalla regolazione pura e semplice (in questo caso dalle nuove politiche EMA).

D. Imprese farmaceutiche e pazienti

In terzo luogo, la facoltà di svolgere campagne “informative” può essere strumentalizzata per promuovere usi fuori registrazione controversi di farmaci, anche attraverso l’inadempimento degli obblighi di farmacovigilanza. Al riguardo, in Italia e Germania vengono in considerazione dei sistemi speciali di responsabilità (rispettivamente, l’art. 2050 c.c. e il AMG), caratterizzati da regimi probatori particolarmente favorevoli per i danneggiati. Nel Regno Unito, invece, può trovare applicazione la r.c. prodotti di ascendenza comunitaria; se poi interviene l’eccezione del rischio da sviluppo, allora può configurarsi una responsabilità in *negligence* da farmacovigilanza. In alternativa, per esempio con riguardo a pratiche di *disease mongering*, è possibile fare riferimento alla disciplina delle pratiche commerciali scorrette, il cui compimento, almeno negli ordinamenti continentali, una volta accertato dalle competenti autorità amministrative o giurisdizionali, può essere considerato dal giudice civile come sintomatico di un abuso del diritto; in tal caso l’accento è posto, va da sé, più sul profilo patrimoniale che non patrimoniale della vicenda.

In tutti questi casi, la violazione degli obblighi di farmacovigilanza, come abbiamo già rilevato *sub* B, è assistita in sede regolatoria da sanzioni amministrative e penali che, se risultano efficaci nella protezione degli “interessi primordiali” della collettività rispetto al commercio di farmaci (*on* e *off-label*), non sono strutturalmente capaci di fornire tutela diretta ai soggetti danneggiati.

Anche in questa categoria di ipotesi, dunque, attraverso l’istituto della responsabilità civile, l’assolvimento degli obblighi di farmacovigilanza viene assistito da rimedi direttamente rivolti alla riparazione dei danneggiati. Inoltre, i poteri discrezionali in materia di informazione (e promozione) dei farmaci subiscono una limitazione “civilistica”, con criteri di condotta più

certi per le imprese e livelli di tutela più elevati per i danneggiati, rispetto a quanto non possano assicurare la regolazione in sé considerata e i rimedi pubblicistici ad essa associati.

E. Medici prescriventi e pazienti

Mentre la regolazione del fenomeno *off-label*, dal punto di vista delle imprese, è sostanzialmente uniforme negli ordinamenti presi in considerazione, essendo prevista a livello comunitario da regolamenti e direttive dettagliate, la regolazione delle prescrizioni fuori registrazione di farmaci varia sensibilmente da sistema a sistema se, invece, si assume l'angolo visuale del medico.

In Italia le condizioni legali di ammissibilità e di rimborso dei trattamenti *off-label* fissate dalla regolazione sono distinte e in parte antinomiche, delineando comunque un quadro piuttosto restrittivo. Le norme deontologiche nazionali, viceversa, ammettono il fenomeno più estensivamente.

In Germania le condizioni legali (e giurisprudenziali) di ammissibilità e rimborso dei trattamenti *off-label*, al contrario, coincidono, mentre la deontologia nazionale non affronta direttamente il problema, limitandosi a fissare delle linee guida sulle prescrizioni in generale.

Nel Regno Unito, infine, la prescrizione fuori etichetta non è soggetta a condizioni legali espresse, così come il suo rimborso, per il quale non sono previste disposizioni speciali. È la deontologia nazionale, invece, che stabilisce delle linee guida per il medico che intenda prescrivere un farmaco per un uso diverso da quello autorizzato.

In tutti questi ordinamenti trovano poi applicazione le disposizioni deontologiche internazionali previste dalla Dichiarazione di Helsinki (2013), in cui, al § 37, si traccia una distinzione tra “metodi provati” e “non provati”: i primi sono ammessi senza limiti, che siano autorizzati o meno dalla regolazione; i secondi, invece, sono consentiti solo a condizioni particolarmente stringenti.

Emergono, in definitiva, soprattutto in Italia e Germania,³⁴² diversi livelli di contrasto normativo: a un contrasto “orizzontale” tra regolazione e deontologia, infatti, si sommano i contrasti “verticali” tra requisiti regolatori di ammissibilità e rimborso e tra deontologia nazionale e internazionale. Il quadro che ne deriva è, dunque, dominato da un elevato tasso di incertezza del diritto; inoltre, le forme di responsabilità amministrativa e disciplinare previste dalla regolazione e dalla deontologia, con le loro sanzioni puramente afflittive e deterrenti, non possono istituzionalmente assicurare idonee forme di riparazione a favore dei soggetti danneggiati.

Anche in questo ambito, tuttavia, abbiamo visto che la responsabilità civile può agire virtuosamente.

Con riguardo alle condizioni legali di rimborso delle prescrizioni fuori registrazione, tuttavia, la responsabilità civile non può svolgere un ruolo utile. Infatti, immaginare una forma di responsabilità civile dell'autorità pubblica competente per non avere ammesso il rimborso di un trattamento *off-label*, inducendo il medico a non prescriberlo e causando così un danno al paziente, si scontra con i principi consolidati in materia di nesso di causa.

Diverso è il discorso sulle condizioni legali e giurisprudenziali di ammissibilità del trattamento *off-label* e sul ruolo delle regole deontologiche, nel loro rapporto con la responsabilità civile.

Assumiamo l'ipotesi che il medico si trovi in una situazione in cui le condizioni di ammissibilità della prescrizione fuori etichetta del farmaco siano soddisfatte.

In primo luogo, può decidere di effettuare la prescrizione. In tal caso, se non cagiona un danno al paziente, *nulla quaestio*. Se invece un danno si produce, allora non importa che le condizioni fossero soddisfatte: potrà configurarsi comunque una responsabilità civile del medico per colpa generica o specifica, per esempio per violazione di una regola deontologica sui presupposti della prescrizione *off-label*. Certo è però che, se il medico ha agito nel rispetto

³⁴² Nel Regno Unito, invece, si pone solo il problema del rapporto tra deontologia e responsabilità civile e tra deontologia nazionale e sovranazionale.

delle condizioni di legittimità e della deontologia medica, sarà difficile per il danneggiato provarne la colpa (o sarà facile per il medico discoltarsi).³⁴³

In alternativa, pur sussistendone le condizioni, il medico può decidere di non prescrivere fuori etichetta. Anche qui, se ciò non comporta un danno, *nulla quaestio*. Ma se il danno si verifica, allora, anche in questo caso, l'opzione del medico va soggetta a una valutazione globale di diligenza professionale, in cui possono svolgere un ruolo (non esclusivo ma importante) anche le regole deontologiche; in altri termini, il medico può essere ritenuto responsabile per i danni derivati al paziente dal non avere il professionista prescritto un trattamento fuori registrazione legittimo.

Assumiamo ora l'ipotesi che, invece, non sussistano le condizioni legali di ammissibilità di prescrizione fuori registrazione del farmaco.³⁴⁴

In primo luogo, il medico può scegliere di non prescrivere. In tal caso, se si verifica un danno, la condotta del medico è comunque giustificata dall'esimente dell'adempimento del dovere, anche laddove il trattamento possa ricadere nel capo operativo delle norme deontologiche.

In alternativa, il medico può scegliere di prescrivere. Se così cagiona un danno, la violazione della norma di ammissibilità può essere valutata come un sintomo di colpa specifica; ma pur sempre nell'ambito di una valutazione globale della diligenza del professionista, in cui (anche) le regole deontologiche possono svolgere un ruolo.

Regolazione e deontologia nazionali, peraltro, richiedono ai fini della legittimità della prescrizione che il trattamento sia in qualche modo "provato". Non così il § 37, Dichiarazione di Helsinki (2013), che invece consente al medico, a certe condizioni, di adottare anche "metodi non provati". Ebbene, se il medico intende addentrarsi in questo ambito rischioso, il rispetto delle condizioni del § 37 potrà essere considerato (ma non in via esclusiva) positivamente in sede di valutazione della sua condotta.³⁴⁵ D'altro canto, il paziente non potrà richiedere al medico il risarcimento del danno

³⁴³ V. comunque il dibattito dottrinale e giurisprudenziale sulla portata del riferimento all'art. 2043 c.c. recata dalla conversione in legge del decreto Balduzzi nel 2012 (*supra*, 4, III).

³⁴⁴ Laddove poi l'uso *off-label* non consentito sia incentivato dalle imprese farmaceutiche attraverso apposite campagne pseudo-informative, occorre valutare anche il riparto di (co)responsabilità tra casa produttrice e medico prescrivente.

³⁴⁵ V. nota 343.

derivatogli dal fatto che il medico stesso, pur sussistendo le condizioni del § 37, non ha prescritto il metodo non provato. Si ricade, infatti, in tal caso fuori dalle condizioni legali e giurisprudenziali di ammissibilità e dunque nell'ambito della causa di giustificazione dell'adempimento del dovere.

La responsabilità civile consente così di ricomporre il quadro estremamente frammentario che i diversi ordinamenti nazionali analizzati restituiscono *prima facie*. In altri termini, anche in questa zona grigia della regolazione la responsabilità civile, attribuendo dei connotati di doverosità (positivi o negativi) alle facoltà previste dalla regolazione (e dalla deontologia), contribuisce a incrementare il tasso di certezza del diritto anche nei rapporti tra medici prescriventi e pazienti, fornendo così, specialmente a questi ultimi, un livello di tutela nettamente maggiore rispetto a quello assicurato dalle forme di responsabilità amministrativa o disciplinare previste dalla regolazione isolatamente considerate, con le loro funzioni puramente afflittivo-deterrenti e non certo compensative.

F. Riflessioni finali e prospettive

Al di là dei dettagli tecnici, i risultati dell'indagine svolta confermano l'ipotesi di partenza del presente lavoro, cioè che la responsabilità civile è idonea a incrementare la certezza giuridica e i livelli di tutela per i soggetti danneggiati rispetto agli standard associati alla mera regolazione amministrativa del mercato, nel senso più volte precisato *supra*, con riguardo alle diverse "zone grigie" enucleate.

Con ciò non si vuole certo sostenere che la responsabilità civile possa rappresentare un perfetto sostituto funzionale di una regolazione ontologicamente inefficiente, anche perché i due istituti sono chiamati a svolgere delle funzioni strutturalmente differenti.

La regolazione, infatti, con le sanzioni pubblicistiche che la accompagnano, svolge un compito di prevenzione e deterrenza, cercando di orientare le condotte degli agenti *ex ante* con interventi regolatori diretti, oltre che con la minaccia di applicare rimedi volti a realizzare gli interessi della collettività. La responsabilità civile, viceversa, ha una funzione *lato sensu* compensativa e deterrente, intervenendo *ex post*, cioè laddove il danno si sia già verificato,

direttamente a tutela del soggetto danneggiato. Da questa differenza funzionale discendono le diverse caratteristiche dei rispettivi istituti: da un lato, la regolazione opera su iniziativa di un organo centralizzato che interviene direttamente nei rapporti tra gli operatori di mercato; dall'altro lato, la responsabilità civile agisce su impulso del soggetto interessato a ottenere la riparazione del pregiudizio sofferto, intervenendo così in maniera tendenzialmente mediata sulle condotte degli agenti.³⁴⁶

Come è stato giustamente notato in dottrina, pertanto, regolazione e responsabilità non sono equivalenti né alternative funzionali, in quanto costruite per meglio conseguire obiettivi differenti. Tuttavia, possono agire in concreto in senso complementare, ossia completandosi a vicenda, ciascun istituto intervenendo laddove l'altro non possa utilmente operare. In questa prospettiva di "complementarietà istituzionale", poi, la responsabilità civile può coordinarsi, per meglio conseguire i suoi obiettivi, con altri istituti giuridici e settori dell'ordinamento, come il diritto *antitrust* e la disciplina delle pratiche commerciali scorrette, ad esempio.

Come si può intuire, l'impianto del presente lavoro è aperto, nel senso che può rappresentare il punto di partenza per sviluppare ulteriori linee di ricerca. Infatti, l'ambito dell'indagine può essere esteso non solo prendendo in esame altri Stati membri dell'UE, ma anche uscendo dall'ambito degli usi *off-label* di farmaci verso altre forme di usi non autorizzati di farmaci. Infatti, tutti i diversi profili sopra richiamati assumono dei connotati particolari nell'ambito degli usi compassionevoli, al crocevia tra imprese farmaceutiche, autorità pubbliche, medici, pazienti e ricercatori. Per esempio, con riguardo alla facoltà per i produttori di scegliere se sottoporsi o meno a programmi di *expanded access*, di richiedere la censura di informazioni cliniche, di gestione delle autorizzazioni alla commercializzazione, e così via dicendo. Da questo punto di vista, potrebbe essere interessante analizzare come questi

³⁴⁶ G. COMANDÉ, *Risarcimento del danno alla persona e alternative istituzionali. Studio di diritto comparato*, Giappichelli, Torino 1999, p. 369; N.K. KOMESAR, *Imperfect Alternatives: Choosing Institutions in Law, Economics, and Public Policy*, University Of Chicago Press, 1997, pp. 9-10; S. SHAVELL, *Liability for Harm versus Regulation of Safety*, cit., pp. 1-2; S. STEWART, *The Importance of Law and Economics for European Environmental Law*, in *Yearbook of European Environmental Law*, 2001, 1, pp. 9 ss.; N. CUNNINGHAM-P. GRABONSKY, *Smart Regulation: Designing Environmental Policy*, Clarendon Press, 1998; J.S. BORGHETTI, *La responsabilité du fait des produits*, LGDJ, 2002, pp. 208 ss.

diversi aspetti interferiscano con le indicazioni etiche e deontologiche a livello sia sovranazionale (Dichiarazione di Helsinki, 2013) sia nazionale.³⁴⁷ Inoltre, sviluppando gli spunti del presente lavoro anche in tema di integratori alimentari, può essere interessante indagare, secondo questa impostazione, se problemi simili possono porsi, *mutatis mutandis*, con riferimento ai cosiddetti nutraceutici; e, in caso positivo, quali interazioni possono porsi con i profili sopra evidenziati. “Nutraceutico” è un alimento che si ritiene abbia effetti benefici per la salute umana. La nozione non è direttamente regolata dal diritto dell’UE, ma può essere accostata alla categoria giuridica dei «cibi per particolari usi nutrizionali».³⁴⁸

In entrambi i casi, sarebbe interessante indagare come il ruolo della responsabilità civile negli usi fuori etichetta di farmaci possa essere adattato al settore degli usi compassionevoli e dei nutraceutici o, in altri termini, se l’interazione con altri mercati di nicchia e la ricerca scientifica possa mutare la risposta alla domanda di responsabilità e di regole.

³⁴⁷ V. PLATE, *The Impact of Off-Label, Compassionate and Unlicensed Use on Health Care*, Ibidem, Stuttgart 2014; B. SÁENZ, *The 'Compassionate Exemption' in Spain: Not Asking for Compassion*, in *Opinio Juris in Compratione*, 2010, vol. 1, Paper n. 1; L. Cuzzolin-A. Zaccaron-V. Fanos, *Unlicensed and off label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature*, in *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2003,17, pp. 125-131.

³⁴⁸ P. COPPENS-M.F. DA SILVA-S. PETTMAN, *European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: A framework based on safety*, in *Toxicology*, 2006, pp. 59-74.

Bibliografia essenziale

Aa. Vv., *Germany Healthcare Sector Organization*, vol. 1, IBP, 2015

Aa. Vv., *Italia 150 anni: popolazione, welfare, scienza e società*, Gangemi, Roma 2011

Aa. Vv., *Liber amicorum per Francesco D. Busnelli*, vol. 1, Giuffrè, Milano 2008

Aa. Vv., *Illecito e responsabilità*, in M. Bessone, *Trattato di diritto privato*, vol. X, tomo II, Utet 2002

K.T. Adams, *The Off-Label Conundrum*, in *Biotechnology Healthcare*, 2006, aprile, pp. 27-34

P.K. Agarwal, *An Insight to Pharmacovigilance: A Global Perspective*, Mitosis Int., New Delhi 2013

N. Andrews, *Strangers to justice no longer: the reversal of the privity rule under the Contracts (Rights of Third Parties) Act 1999*, in *Cambridge Law Journal*, 2001, 60 (2), pp. 353-381

K. Applbaum, *Pharmaceutical Marketing and the Invention of the Medical Consumer*, in *PLOS med.* [internet], 11 aprile 2006

P. Arcidiacono-P.B. Ellickson-P. Landry-D.B. Ridley, *Pharmaceutical Followers*, The Bradley Policy Research Center Financial Research and Policy, Working Paper No. FR 13-20

L. Arnaudo, *The Strange Case of Dr. Lucentis and Mr. Avastin*, in *European Competition Law Review*, 2014, pp. 347-351

F. Astone, *Venire contra factum proprium*, Jovene, Napoli 2006

M. Auteri, *Il mercato del farmaco. Tra andamenti e prospettive*, Libreriauniversitaria ed., Padova 2013

D. Bagchi (a cura di) *Nutraceutical and Functional Food Regulations in the United States and Around the World*, Elsevier, Londra 2014

J.H. Baker, *An Introduction to English Legal History*, Butterworths, Londra 2002

R. Balasso-P. Zen, *La professione tecnica nella legislazione e nella giurisprudenza*, Maggioli, Rimini 2012

- M. Barcellona, *Trattato della responsabilità civile*, Utet, Torino 2011
- J. Bartolomeo, *Pharmaceutical Company's Liability for Injuries caused by a defective drug: the new trend in Italy*; in *Contratti*, 2012, p. 931
- G.A. Benacchio-M. Carpagnano, *L'azione di risarcimento del danno per violazione delle regole comunitarie sulla concorrenza*, Università degli Studi di Trento, 2007
- L. Benci, *La prescrizione e la somministrazione di farmaci. Responsabilità giuridica e deontologica*, Firenze 2014
- A. Best-D.W. Barnes, *Basic Tort Law: Cases, Statutes, and Problems*, Aspen, New York 2007
- C.M. Bianca, *Diritto civile*, vol. III, Giuffrè, Milano 2000
- P. Biecheler-M. Hosseini-H. Nyctelius, *Pharma's fight for profitability*, RolandBerger, Monaco 2013
- M. Bilancetti, *La responsabilità civile e penale del medico*, Cedam, Padova 2006
- J.M. Black, *An Economic Analysis of Regulation: One View of the Cathedral*, in *Oxford J. Law Studies*, 1996, 16, p. 699
- P. Bogaert-A. Schwabl, *Cost considerations should not drive off-label drug use in the EU*, in *SCRIP Regulatory Affairs* [internet], giugno 2012
- V. Bolgàr, *Abuse of Rights in France, Germany and Switzerland: A Survey of a Recent Chapter in legal Doctrine*, in *Louisiana Law Review*, 1975, vol. 35, pp. 1027-1028
- C. Booth-D. Squires, *The Negligence Liability of Public Authorities*, Oxford University Press, 2006
- C. Bottari (a cura di), *Disciplina degli acquisti di servizi e beni nelle aziende sanitarie*, Maggioli, Rimini 2013
- U. Breccia et alii, *Diritto privato*, II, Utet, Torino 2011
- F.D. Busnelli-E. Navarretta, *Abuso del diritto e responsabilità civile*, in *Studi in onore di Rescigno*, V, *Responsabilità civile e tutela dei diritti*, Giuffrè, Milano 1998
- F. Cafaggi-H. Muir Watt, *The Regulatory Function of European Private Law*, Edward Elgar Publishing, Cheltenham-Northampton 2009

- F. Cafaggi, *A Coordinated Approach to Regulation and Civil Liability in European Law: Rethinking Institutional Complementarities*, EUI Working Paper LAW n. 2005/13
- A.P. Caputi, *Prescrizione off-label. Normative e applicazioni*, Seed, Torino 2011
- R.V. Carlson-K.M. Boyd-D.J. Webb, *The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future*, in *British J. Clin. Pharmacol.*, 2004, pp. 695-713
- U. Carnevali, *La novella tedesca sulla responsabilità del produttore di farmaci*, in *Resp. civ. prev.*, 2003, pp. 291 ss.
- M. Carpagano, *Private Enforcement of Competition Law Arrives in Italy: Analysis of the Judgment of the European Court of Justice in Joined Cases C-295-289/04 Manfredi*, in *The Competition Law Review*, 2006, vol. 3, Issue 1, pp. 47-72
- M. Carpagano-G.A. Benacchio, *Il Private Enforcement del diritto comunitario della concorrenza: ruolo e competenze dei giudici nazionali*, CEDAM, Padova 2009
- G. Casciaro-P. Santese, *Il consenso informato*, Giuffè, Milano 2012
- G. Cassano, *La responsabilità civile del medico e della struttura sanitaria*, Maggioli, Rimini 2010
- C. Castronovo, *La relazione come categoria essenziale dell'obbligazione e della responsabilità contrattuale*, in *Europa e dir. priv.* 2011, p. 55
- C. Castronovo, *Ritorno all'obbligazione senza prestazione*, in *Europa e dir. priv.*, 2009, p. 679
- C. Castronovo-S. Mazzamutto, *Manuale di diritto privato europeo*, Giuffè, Milano 2007
- D. Cavalla, *Off-label Prescribing: Justifying Unapproved Medicine*, Wiley, 2015
- L. Cerioni, "The 'Abuse of Right' in EU Company Law and EU Tax Law: A Re-Reading of the ECJ Case-Law and the Quest for a Unitary Notion", in *European Business Law Review*, 2010, dicembre, p. 783
- C. Cipolla (a cura di), *Dopo l'aziendalizzazione. Nuove strategie di governance in sanità, Salute e società*, 1/2002, p. 116
- B. Cobert, *Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance*, Johns & Burtlett, Londra 2012

- H. Collins, *A Private Right of Redress for Unfair Commercial Practices*, in *Consumer Focus* [internet], aprile 2009
- G. Comandé-L. Nocco, *Hard cases make bad law. O no? L'antitrust, il caso Avastin-Lucentis ed i farmaci off-label*, in *Riv. it. med. legale*, 2014, pp. 779-791
- G. Comandé, *Persona e tutele giuridiche*, Giappichelli, Torino 2003
- G. Comandé, *Risarcimento del danno alla persona e alternative istituzionali. Studio di diritto comparato*, Giappichelli, Torino 1999
- M. Comporti, *Esposizione al pericolo e responsabilità civile*, ESI, Napoli 1965
- P. Coppens-M.F. da Silva-S. Pettman, *European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: A framework based on safety*, in *Toxicology*, 2006, pp. 59-74
- L. Cuzzolin-A. Zaccaron-V. Fanos, *Unlicensed and off label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature*, in *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2003, 17, pp. 125-131
- G. De Francesco, *Diritto penale, I fondamenti*, Giappichelli, Torino 2011
- R. de la Feria-S. Vogenauer (a cura di), *The Prohibition of Abuse of Law – A New General Principle of EU Law?*, Hart Publishing, Oxford 2011
- M. Dietrich-W. Gruber-M. Hartmann-Ruppel, *Germany*, in I. Knable Gotts, *The Private Competition Enforcement Review*, Law Business Research, Londra 2013
- N. Ditsch et alii, *Off-label use in Germany*, in *Eur. J. Med. Research*, 2011, 1, pp. 7-12
- M. Dona, *Pubblicità, pratiche commerciali e contratti nel Codice del Consumo*, Wolters Kluwer, Milano 2008
- E. Doran-C. Hogue, *Potency, Hubris, and Susceptibility: The Disease Mongering Critique of Pharmaceutical Marketing*, in *The Qualitative Report*, 2014, vol. 19, articolo n. 78
- A. Faeh, *A Just Distribution of Health Care in the Case of Orphan Medicinal Products*, in *European J. Of Social Security*, 2012, p. 21
- M. Fagan (a cura di), *Drug Safety for Marketed Drugs*, Network Pharma, 2006

- D. Fairgieve (a cura di), *Product Liability in Comparative Perspective*, Cambridge University Press, 2005
- F. Festi, *Il divieto di “venire contro il fatto proprio”*, Giuffè, Milano 2007
- M.L. Flear *et alii* (a cura di), *European Law and New Health Technologies*, Oxford University Press, Oxford 2013
- A. Follesdall *et alii*, *Multilevel Regulation and the EU*, BRILL, Leida 2008
- A. Franchini-R. Romagnoli, *Il mercato degli integratori. Legislazione, vendita, comunicazione*, Maggioli, Rimini 2011
- M. Franzoni, *Dei fatti illeciti*, in *Comm. Scialoja e Branca*, Zanichelli, Bologna-Roma 1992
- M. Frazzini *et alii*, *La responsabilità del medico. La casistica individuata dalla giurisprudenza*, Halley, Macerata 2006
- R. Fresa, *La colpa professionale in ambito sanitario*, Utet, Torino 2008
- T. Friedli-P. Basu-D. Bellm-J. Werani, *Leading Pharmaceutical Operational Excellence: Outstanding Practices and Cases*, Springer-Verlag, Berlino-Heidelberg 2013
- A. Gambaro-U. Morello, *Trattato dei diritti reali*, vol. I, Giuffrè, Milano 2008
- A. Germanò *et alii*, *Diritto agroalimentare: Le regole del mercato degli alimenti e dell'informazione alimentare*, Giappichelli, Torino 2014
- F. Ghezzi-G. Olivieri, *Diritto antitrust*, Giappichelli, Torino 2013
- S.G. Gibson-T. Lemmens, *Niche markets and evidence assessment in transition: a critical review of proposed drug reforms*, in *Medical Law Review*, vol. 22, n. 2, p. 206
- R. Giorgetti, *Legislazione e organizzazione del servizio sanitario*, Maggioli, Rimini 2010
- B. Guidi-L. Nocco, *The Debate Concerning The Off-Label Prescriptions Of Drugs: A Comparison Between Italian And U.S. Law*, in *Opinio juris et comp.*, vol. 1/2011, paper n. 1
- R. Goldberg, *Medicinal Product Liability and Regulation*, Hart Publishing, Oxford-Portland 2013
- R. Guastini, *Interpretare e argomentare*, Giuffrè, Milano 2011

- K. Gutman, *The Constitutional Foundations of European Contract Law: A Comparative Analysis*, Oxford University Press, 2014
- C.M. Hasler, *Regulation of Functional Foods and Nutraceuticals: A Global Perspective*, Blackwell, Oxford 2005
- J.A. Henderson jr.-J.J. Rachlinski, *Product-Related Risk and Cognitive Biases: The Shortcomings of Enterprise Liability*, in *Roger Williams University Law Rev.*, 2000, vol. 6, pp. 213 ss.
- A. Hendriks, *The Right To Health In National And International Jurisprudence*, in *European Journal of Health Law*, 1998, pp. 389-408
- A. Herr-M. Suppliet, *Co-Payment Exemptions and Reference Prices: an Empirical Study of Pharmaceutical Prices in Germany*, HEDGE, Università di York, luglio 2012
- C. Hodges, *European Regulation of Consumer Safety*, Oxford University Press, Oxford 2005
- G. Iadecola-M. Bona, *La responsabilità dei medici e delle strutture sanitarie*, Giuffrè, Milano 2009
- T. Jefferson *et alii*, *EMA's data sharing policy—towards peeping tom based medicine?*, in *The BMJ [internet]*, 22 maggio 2014
- L. Kaplow, *Rules Versus Standards: An Economic Analysis*, in *Duke Law Journal*, 1992, pp. 557-629
- A.S. Kesselheim *et alii*, *The Prevalence and Cost of Unapproved Uses of Top-Selling Orphan Drugs*, in *PLoS One [internet]*, 21 febbraio 2012
- E.D. Kinney, *The International Human Right To Health*, in *Indiana Law Review*, 2000, pp. 1457 ss.
- A.M. Klees, *Breaking the Habits: The German Competition Law after the 7th Amendment to the Act against Restraints of Competition (GWB)*, in *German Competition Law*, 2006, pp. 415-416
- B.A. Koch (a cura di), *Medical Liability in Europe. A Comparison of Selected Jurisdiction*, De Gruyter, Berlino 2011
- B.A. Koch-E. Bagińska (a cura di), *Medical Liability in Europe: A Comparison of Selected Jurisdictions*, De Gruyter, Berlino 2011
- P. Komninos, *Public and Private Antitrust Enforcement in Europe: Complement? Overlap?*, in *Comp. Law Rev.*, vol. 3 Issue 1, pp. 5-26
- H. Kötz-S. Patti, *Diritto europeo dei contratti*, Giuffrè, Milano 2006

- H. Koziol-B.C. Steininger (a cura di), *European Tort Law 2006*, Springer, Vienna 2008
- J. Landa-M. Ramjohn, *Unlocking Evidence*, Routledge, 2013
- T. Lemmens, *EMA's Proposed Data Release Policy: Promoting Transparency or Expanding Pharma Control over Data?*, in *PLOS blog* [internet], 30 maggio 2014
- T. Lemmens, *Pharmaceutical Knowledge Governance: A Human Rights Perspective*, in *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 2013, vol. 41(1), pp. 163-184
- C. Lenk-G. Duttge, *Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective*, in *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2014, vol. 10, pp. 537-546
- N. Lettieri *et alii*, *L'abuso del diritto nel dialogo tra le corti nazionali e internazionali*, ESI, Napoli 2014
- N. Lipari-P. Rescigno (diretto da), *Diritto civile, Attuazione e tutela dei diritti., La responsabilità e il danno*, Giuffrè, Milano 2009
- C. MacMillan, *A Birthday Present for Lord Denning: The Contracts (Rights of Third Parties) Act 1999*, in *Modern Law Review*, 2000, 63 (5), pp. 721-738
- P. Magnani, *Attribuita all'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato la competenza in materia di pratiche commerciali scorrette nei settori regolati*, in *Rivista delle Società*, 2014, p. 1195
- R.D. Mann-E.B. Andrews (a cura di), *Pharmacovigilance*, Wiley, 2007
- F. Marabini, *L'abuso di posizione dominante nella giurisprudenza comunitaria*, Giappichelli, Torino 2004
- S. Masini, *Corso di diritto alimentare*, Giuffrè, Milano 2011
- P. Masons, *The UK Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) And The Statutory Regulations: An Overview And Outline Of How The Schemes May Impact The Life Sciences Industry*, in *Mondaq* [internet], 12 agosto 2014
- S. Mazzamuto, *Le nuove frontiere della responsabilità contrattuale*, in *Europa e dir. priv.*, 2014, p. 713
- C.M. Mazzoni, *Atti emulativi, utilità sociale e abuso del diritto*, in *Riv. Dir. Civ.*, 1969, II, p. 601
- J. Merrills-J. Fisher, *Pharmacy Law and Practice*, Elsevier, Londra 2013

- J. Mestre Ferrandiz-J. Sussex-A. Towse, *The R&D Cost of a New Medicine*, Office of Health Economics, Londra 2012
- E. Moscati, *I rimedi contrattuali a favore dei terzi*, in *Riv. dir. civ.*, 2003, pp. 357 ss
- R. Moynihan-D. Henry, *The Fight against Disease Mongering: Generating Knowledge for Action*, in *PLOS med.* [internet], 11 aprile 2006
- L. Mulcahy, *Contract Law In Perspective*, Routledge, 2008
- E. Navarretta, *L'adempimento dell'obbligazione del fatto altrui e la responsabilità del medico*, in *Resp. civ. prev.*, 2011, 7-8, pp. 1453-1464
- E. Navarretta, *Bilanciamento di interessi costituzionali e regole civilistiche*, in *Riv. crit. dir. priv.*, 1998, pp. 642 ss
- L. Nguyen-Kim *et alii*, *The politics of drug reimbursement in England, France and Germany*, in *Health economics letter* (Irdes), ottobre 2005, n. 99
- G. Lucignani, *Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci: Normative e procedure*, Springer, Milano 2013
- M. Marrone, *Manuale di diritto privato romano*, Giappichelli, Torino 2004
- F. Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label*, in *Danno e resp.*, 2010, p. 1104
- H.-W. Micklitz (a cura di), *Constitutionalization of European Private Law*, Oxford University Press, Oxford 2014
- H.-W. Micklitz (a cura di), *The Many Faces of Social Justice in Private Law*, Edward Elgar, Cheltenham 2011
- P. Minghetti, *La nuova normativa del farmaco. Il decreto legislativo 219/06*, Tecniche Nuove, Milano 2006
- E. Mossialos *et alii* (a cura di), *Regulating Pharmaceuticals in Europe: Striving for Efficiency, Equity and Quality*, Open University Press, 2004
- M.T. Murray, *Guida medica agli integratori alimentari*, Red, 2005
- M. Nicolai (a cura di), *Primo rapporto sulla finanza pubblica. Finanza pubblica e federalismo*, Maggioli, Rimini 2012
- T. Novitz *et alii* (a cura di), *The Future of Remedies in Europe*, Hart Publishing, Oxford-Portland 2000
- S. Obermann, *Off-Label Use of Medicines – General Aspects, Challenges and Strategies*, Master of Drug Regulatory Affairs, Bonn 2013

- J.T. O'Donnell, *Drug Injury: Liability, Analysis and Prevention*, Lawyers & Judges Publishing Company Inc., Tucson (AZ) 2005
- OMS, *Handbook for Guideline Development*, seconda ed., 2014
- C. Pacilio (a cura di), *Proprietà e diritti reali*, Utet, Torino 2008
- T. Padovani, *Diritto penale*, Giuffè, Milano 2012
- E. Palmerini-E. Stradella (a cura di), *Law and Technology. The Challenge of Regulating Technological Development*, Pisa University Press, Pisa 2013
- R. Paoletti *et alii*, *Indicazioni nutrizionali e sulla salute in materia di alimenti nell'Unione Europea*, Tecniche Nuove, Milano 2010
- R. Pardolesi-G. Ponzanelli (a cura di), *Commentario alla responsabilità da prodotti difettosi*, in *Nuove leggi civ. comm.*, 1989, pp. 497 ss.
- V. Paris-E. Docteur, *Pharmaceutical Pricing And Reimbursement Policies In Germany*, OECD working paper n. 9, 21 ottobre 2008
- S. Patuzzo, *Storia del codice italiano di deontologia medica. Dalle origini ai giorni nostri*, Minerva Medica, Torino 2014
- S. Patti, *Abuso del diritto*, in *Digesto delle discipline privatistiche*, vol. I, Utet, Torino 1987
- G. Pellissero,-A. Mingardi (a cura di), *Eppur si muove: come cambia la sanità in Europa, tra pubblico e privato*, IBL, Torino 2010
- G. Permanand, *EU Pharmaceutical Regulation: The Politics of Policy-Making*, Manchester University Press, Manchester 2006
- G. Pino, *L'esercizio del diritto soggettivo e i suoi limiti. Note a margine della dottrina dell'abuso del diritto*, in *Ragion pratica*, 2005, 24, pp. 173 ss.
- V. Plate, *The Impact of Off-Label, Compassionate and Unlicensed Use on Health Care*, Ibidem, Stuttgart 2014
- G.A. Pulsinelli, *The Orphan Drug Act: What's Right With It*, in 15 *Santa Clara Computer & High Tech. L.J.*, 1999, pp. 332-36
- A. Querci, *Responsabilità per danno da farmaci: quali i rimedi a tutela della salute?*, in *Danno e resp.*, 2012, p. 353
- A. Querci, *Sicurezza e danno da prodotti medicali*, Giappichelli, Torino 2011
- D.W. Quinto-S.H. Singer, *Trade Secrets: Law and Practice*, Oxford University Press, 2009

- D.C. Radley-S.N. Finkelstein-R.S. Stafford, *Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians*, in *Archives of Internal Medicine*, 2006, pp. 1021-1026
- J.K. Ransley *et alii* (a cura di), *Food and Nutritional Supplements: Their Role in Health and Disease*, Springer, 2012
- T. Rappale-F. Pfluger, *Germany*, in *Promoting Medical Products Globally – Handbook of Pharma and MedTech Compliance*, Baker & MacKenzie, Chicago 2012
- J. H. Reichman, *Rethinking the Role of Clinical Trial Data in International Intellectual Property Law: The Case for a Public Goods Approach*, in *Marquette Intellectual Property Law Review*, 2009, 13 (1), pp. 1-68
- K. Reid-R. Zimmermann, *A History of Private Law in Scotland: Introduction*, Oxford University Press, 2000
- C. Restivo, *Contributo ad una teoria dell'abuso del diritto*, Giuffrè, Milano 2007
- L. Rubino, *Danno da emotrasfusioni (e da somministrazione di emoderivati)*, Wolters Kluwer, 2008
- C. Ruperto, *La giurisprudenza sul codice civile. Coordinata con la dottrina. Libro IV*, Giuffrè, Milano 2012
- R. Sacco, *Abuso del diritto*, in R. Sacco (diretto da), *Trattato di diritto civile*, Torino 2001
- B. Sáenz, *The 'Compassionate Exemption' in Spain: Not Asking for Compassion*, in *Opinio Juris in Compratione*, 2010, vol. 1, Paper n. 1
- A. Samanta-J. Samanta, *Legal standard of care: a shift from the traditional Bolam test*, in *Clinical Medicine*, 2003, vol. 3, n. 5, pp. 443-446
- P.K. Sandhu, *A Legal Right To Health Care: What Can The United States Learn From Foreign Models Of Health Rights Jurisprudence?*, in *California Law Review*, 2007, pp. 1156 ss.
- A. Sasson, *Medical Biotechnology: Achievements, Prospects and Perceptions*, U.N. University, New York 2005
- H. Schepel, *The constitution of private governance: product standards in the regulation of integrating markets*, EUI, Firenze 2003
- P.J. Schwartz *et alii*, *The legal Implications of Medical Guidelines*, in *European Heart Journal*, 1999, 20, pp. 1152-1153

- M. Scuffi, *I certificati complementari di protezione: l'evoluzione della giurisprudenza sui termini di prolungamento brevettuale e l'ambito di protezione*, in *Riv. dir. ind.*, 2015, p. 5
- S. Shavell, *Liability for Harm versus Regulation of Safety*, Harvard Law School, Working Paper n. 1218, ottobre 1983
- V. Silano, *Medicinali di uso umano: aspetti economici, normativi, procedurali e tecnici*, Tecniche Nuove, Milano 2001
- A. Sirotti Gaudenzi, *Proprietà intellettuale e diritto della concorrenza*, vol. 3, Wolters Kluwer, Milano 2010
- G.P. Smith, *Human Rights and Bioethics*, in *Vanderbilt Journal of Transnat'l Law*, 2005, pp. 1313-1319
- J. Stapleton, *Products Liability in the United Kingdom: the Myths of Reform*, in *Texas International Law Journal*, 1999, 34, pp. 45 e 60
- M. Stauch, *The Law of Medical Negligence in England and Germany*, Hart publ., Oxford 2008
- P. Stein, *I fondamenti del diritto europeo*, Giuffrè, Milano 2013
- J.L. Summers, *Dietary Supplement Labeling Compliance Review*, Blackwell, Oxford 2004
- R.S. Tancer-C. Mosseri Marlio, *Evolution of Pharmaceutical Regulations and Their Consequences in the European Union and the United States*, in *Thunderbird International Business Review*, 2002, pp. 263-281
- M. Tavani et alii, *Manuale di deontologia medica*, Giuffrè, Milano 2007
- A. Torrente-P. Schelsinger, *Manuale di diritto privato*, Giuffrè, Milano 2009
- C.J. van Boxtel-B. Santoso-I.R. Edwards (a cura di), *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, IOS, 2008
- V. Varano-V. Barsotti, *La tradizione giuridica occidentale*, Giappichelli, Torino 2010
- L. Vasques, *Private enforcement della disciplina antitrust in Italia: si può fare?*, in *Danno e Resp.*, 2012, p. 824
- L. Viola, *Studi monografici di diritto civile*, Halley, Milano 2007
- G. Visintini (a cura di), *La giurisprudenza per massime e il valore del precedente con particolare riguardo alla responsabilità civile*, Atti del Convegno di Genova (11-12 marzo 1988), Cedam, Padova 1988

- R. Vitolo, *Atti emulativi e solidarietà costituzionale*, ESI, Napoli 2006
- H. Vogel *et alii* (a cura di), *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*, Springer, 2011
- S. Vöneky-B. Beylage *et alii*, *Ethics and Law - The Ethicalization of Law*, Springer, Heidelberg 2013
- P. Waller, *An Introduction to Pharmacovigilance*, Wiley, 2010
- S.W. Waller, *Towards a Constructive Public-Private Partnership to Enforce Competition Law*, in *W. Comp.*, 2006, 29, p. 3
- G.P. Webb, *Dietary Supplements and Functional Foods*, Blackwell, Oxford 2006
- S. Whittaker, *Liability for Products. English Law, French Law and European Harmonisation*, Oxford University Press, 2005
- K. Williams, *Res ipsa loquitur still speaks* in *Law quarterly review*, 2009, pp. 567-570
- H. Wolinsky, *The battle of Helsinki: Two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics*, in *EMBO reports*, 2006, p. 660
- H. Wolinsky, *Disease mongering and drug marketing*, in *EMBO Rep.*, 2005, luglio, p. 612